

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 488**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/54** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07705700 .8**  
96 Fecha de presentación: **25.01.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1981881**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **ANTIBIÓTICOS DE TETRAHIDROPIRANO.**

30 Prioridad:  
**26.01.2006 WO PCT/IB2006/050288**  
**03.03.2006 WO PCT/IB2006/050675**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.03.2012**

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

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

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 376 488 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

Antibióticos de tetrahidropirano.

5 La presente invención se refiere a nuevos antibióticos, una composición antibacteriana farmacéutica que los contiene y al uso de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios incluyendo, entre otros, bacterias y microbacterias aerobias y anaerobias Gram negativas y Gram positivas.

10 El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados en la genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico agravan el problema del desarrollo de resistencia creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y soportando depósitos de huésped a largo plazo, por ejemplo en pacientes inmunocomprometidos.

15 En situaciones hospitalarias, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* *Enterococcus* spp., y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están haciendo multirresistentes y por tanto son difíciles si no imposibles de tratar:

- *S. aureus* es resistente a antibióticos  $\beta$ -lactámicos y de quinolona y ahora incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a antibióticos penicilina y de quinolona e incluso a nuevos macrólidos;
- Los enterococos son resistentes a quinolona y vancomicina y los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son ineficaces contra estas cepas.
- 20 - Las enterobacterias son resistentes a cefalosporinas y quinolonas;
- *P. aeruginosa* son resistentes a  $\beta$ -lactamas y quinolonas.

Organismos adicionales de nueva aparición como *Acinetobacter* spp. o *C. difficile* que se han seleccionado durante terapia con los antibióticos usados en la actualidad, se están convirtiendo en un verdadero problema en situaciones hospitalarias.

25 Además, se están reconociendo crecientemente microorganismos que son causantes de infecciones persistentes como agentes causales o cofactores de enfermedades crónicas graves como úlceras pépticas o enfermedades cardíacas.

Un nuevo tipo de derivados de quinolina o naftiridina que tiene actividad antibacteriana y por lo tanto es útil para tratamiento de infecciones en mamíferos, particularmente seres humanos, se ha dado a conocer.

30 Los documentos WO 99/37635, WO 00/21948, WO 00/21952, WO 00/43383, WO 03/101138, WO 01/25227, WO 02/40474 y WO 2004/011454 desvelan derivados de quinolina, naftiridina y quinazolina que contienen un espaciador 4-metilpiperidinilo.

Los documentos WO 00/78748, WO 02/50040 y WO 02/50061 desvelan derivados de quinolina y naftiridina que contienen un espaciador piperazinilo.

35 Los documentos WO 01/07432, WO 01/07433, WO 02/08224, WO 02/056882, WO 03/064421, WO 03/064431, WO 2004/002490 y WO 2004/058144 desvelan derivados de quinolina, quinoxalina y naftiridina que contienen un espaciador 4-aminopiperidinilo. En particular, el documento WO 03/064421 desvela derivados de quinolina y azaisósteros de los mismos en los que un grupo 4-aminopiperidinilo está unido a través de un enlace de 2 a 3 átomos con la posición 4 del núcleo de quinolina o azaisósteros.

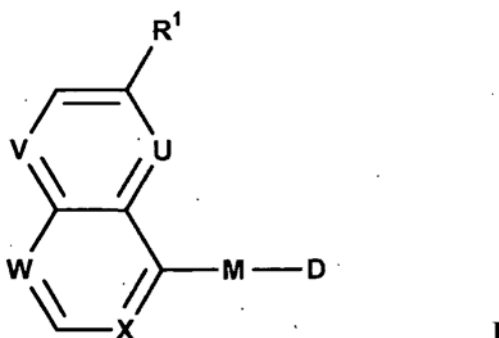
40 El documento WO 2004/035569 desvela derivados de quinolina y naftiridina que contienen un espaciador de 3-aminometilpiperidinilo.

45 Los documentos WO 2004/002992, WO 03/087098, WO 2004/014361 y WO 2004/035569 desvelan derivados de quinolina, quinoxalina y naftiridina que contienen un espaciador 4-aminociclohexilo. En particular el documento WO 2004/035569 desvela derivados de quinolina y azaisósteros de los mismos en los que un grupo 1-piperidinilo, 4-piperidinilo o grupo 1-piperazinilo está unido a través de un puente de 2 a 5 átomos con la posición 4 del núcleo de quinolina o azaisósteros.

Además, la solicitud de PCT N° PCT/EP2005/010154 (publicada como documento WO 2006/032466) desvela compuestos antibacterianos que son estructuralmente similares a los de la presente invención excepto, sin embargo, el hecho de que su espaciador tetrahidropirano porta diferentes sustituyentes.

50 Se ha descubierto ahora que ciertos derivados bicíclicos nuevos son agentes antimicrobianos útiles y eficaces contra

una diversidad de bacterias multirresistentes. Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos derivados bicíclicos de la fórmula



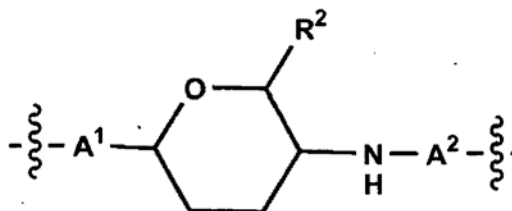
en la que

5  $R^1$  representa alquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representa cada uno CH o, en el caso de X, también puede representar  $CR^a$ ;

$R^a$  representa halógeno;

M es



10

en la que

$A^1$  representa  $NHCO$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH(OH)CH_2$ ,  $CH_2CH(OH)$ ,  $CH(OH)CH(OH)$  u  $OCH_2$ ;

$A^2$  representa  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $CH_2CH=CH$  o  $COCH=CH$ ;

$R^2$  representa carboxi, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, ciano o  $-CH_2R^3$ ,

15 representando  $R^3$  hidroxicarbamoilo, alquilmetoxicarbamoilo ( $C_2-C_4$ ), dialquilcarbamoilo ( $C_1-C_3$ ), cicloalquilcarbamoilo, [hidroxialquil ( $C_2-C_5$ )]carbamoilo, (arilalquil)carbamoilo, ciano, alquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), dialquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), alcoxiimino ( $C_1-C_3$ ), hidroxiimino, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilalquilo en la que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros y el alquilo es un alquilo ( $C_1-C_4$ ),

20 o representando  $R^3$  un radical  $-NR^4R^5$ , en la que  $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, usándose los miembros para completar dicho anillo heterocíclico que se selecciona independientemente entre  $-CH_2-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ , entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre  $-O-$  y  $-S-$  puede estar presente en dicho anillo heterocíclico, o también representando  $R^3$  un radical  $-CH(OH)R^6$ ,

representando  $R^6$  hidroximetilo, alquilaminometilo ( $C_1-C_3$ ), dialquilaminometilo ( $C_1-C_3$ ), fenilaminometilo, en la que el grupo fenilo puede estar sustituido una vez por un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, heteroarilaminometilo en la que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, bencilaminometilo, en la que el fenilo del grupo bencilo puede estar sustituido una vez por un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, o un radical  $-CH_2-NR^7R^8$  en la que  $R^7$  y  $R^8$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, usándose los miembros para completar dicho anillo heterocíclico que se selecciona independientemente entre  $-CH_2-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ , entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre  $-O-$  y  $-S-$  puede estar presente en dicho anillo heterocíclico, o, además, representando  $R^3$  un radical  $-CO-NR^xR^y$  en la que el grupo  $-NR^xR^y$  se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo;

25  
30

D representa arilo o heteroarilo;

y sales de compuestos de fórmula I.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse de forma uniforme a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otra manera proporcione una definición más amplia o más limitada:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- ❖ El término "alquilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez, preferentemente uno a seis, y en particular uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo o n-octilo. El término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.
  - ❖ El término "alcoxi", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a diez, preferentemente uno a seis, y en particular uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi o n-hexiloxi. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" se refiere a un grupo que contiene alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.
  - ❖ El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a seis, y preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono, en el que al menos un átomo de hidrógeno (y posiblemente todos) se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos representativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi o difluorometoxi. El término "haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo haloalcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.
  - ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro.
  - ❖ El término "alquinilo", usado sólo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de 2 a 6 (y preferentemente de 2 a 4) átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, prop-2-inilo y but-3-inilo. El término "alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a x átomos de carbono.
  - ❖ El término "cicloalquilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo y ciclopentilo.
  - ❖ El término "hidroxialquilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo y 2-hidroxi-etilo. El término "hidroxialquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (siendo x e y números enteros) se refiere a un grupo hidroxialquilo que contiene x a y átomos de carbono.
  - ❖ El término "arilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, que tiene de cinco a 14 átomos de carbono en el anillo, y preferentemente de cinco o seis a diez átomos de carbono en el anillo, por ejemplo grupos fenilo o naftilo. Cualquier grupo arilo como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Ejemplos específicos de arilo son fenilo, naftilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-ditri-fluorometil-fenilo y 2,4-ditri-fluorometoxi-fenilo.
  - ❖ El término "heteroarilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo arilo como se define en el presente documento, en el que uno, dos o más (preferentemente de uno a cuatro, y en particular uno o dos) átomos en el anillo de carbono están reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo grupos piridilo, imidazolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. El término "heteroarilo" también incluye estructuras bicíclicas seleccionadas seleccionadas entre el grupo constituido por benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-7-ilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1H-quinolin-7-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, croman-7-ilo y benzofuran-3-ilo. Cualquier grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes en su anillo o anillos aromáticos, siendo dichos sustituyentes del grupo constituido por halógeno, alquilo y alcoxi; preferentemente, cualquier grupo

heteroarilo, como se define en el presente documento, puede estar sustituido con un sustituyente halógeno. Por lo tanto, los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-7-ilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1H-quinolin-7-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2,2-dimetil-croman-7-ilo y benzofuran-3-ilo.

❖ El término "alquinilmetoxicarbamoilo ( $C_2-C_4$ )" se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo alquinilmetoxi ( $C_2-C_4$ ), es decir un grupo metoxi en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquinilo ( $C_2-C_4$ ). Los ejemplos representativos de grupos alquinil ( $C_2-C_4$ )-metoxicarbamoilo incluyen, pero sin limitación, prop-2-iniloxicarbamoilo y but-3-iniloxicarbamoilo.

❖ El término "alquilcarbamoilo ( $C_1-C_5$ )" se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ). Los ejemplos representativos de grupos alquilcarbamoilo ( $C_1-C_5$ ) incluyen, pero sin limitación, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo e isopropilcarbamoilo.

❖ El término "dialquilcarbamoilo ( $C_1-C_3$ )" se refiere a un grupo carbamoilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), por lo que los dos grupos alquilo ( $C_1-C_3$ ) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de grupos dialquilcarbamoilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen, pero sin limitación, dimetilcarbamoilo y dietilcarbamoilo.

❖ El término "cicloalquilcarbamoilo" se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilcarbamoilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilcarbamoilo y ciclobutilcarbamoilo.

❖ El término "[hidroxialquil ( $C_2-C_5$ )]carbamoilo" se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxialquilo ( $C_2-C_5$ ). Los ejemplos representativos de grupos [hidroxialquil ( $C_2-C_5$ )]carbamoilo incluyen, pero sin limitación, (2-hidroxi-etil)carbamoilo y (3-hidroxi-propil)carbamoilo.

❖ El término "alcoxiimino ( $C_1-C_3$ )" se refiere a un grupo hidroxiimino en el que el átomo de hidrógeno unido al oxígeno se ha reemplazado por un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ).

❖ El término "(arilalquil)carbamoilo" se refiere a un grupo carbamoilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo arilalquilo. Los ejemplos representativos de (arilalquil)carbamoilo incluyen, pero sin limitación, bencilcarbamoilo, (2-feniletíl)carbamoilo y (3-fenilpropil)carbamoilo.

❖ La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un heteroarilo sin sustituir de 5 miembros en el anillo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos representativos de 5 miembros heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furan-2-ilo, tien-2-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.

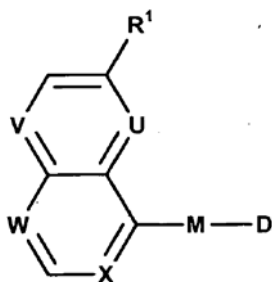
❖ El término "arilalquilo" (o "aralquilo"), como se usa en este documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo en el que, sin embargo, el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo. Los grupos aralquilo preferidos son los grupos fenilalquilo, especialmente bencilo.

❖ El término "fenilalquilo", como se usa en este documento, solo o en cualquier combinación, se refiere a un grupo fenilo no sustituido unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de fenilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

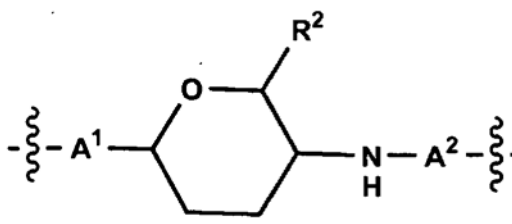
❖ El término "alquilaminometilo ( $C_1-C_x$ )" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo aminometilo en el que uno de los dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo ( $C_1-C_x$ ).

❖ El término "dialquilaminometilo ( $C_1-C_x$ )" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo aminometilo en el que ambos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno se han reemplazado por grupos alquilo ( $C_1-C_x$ ) que pueden ser iguales o diferentes.

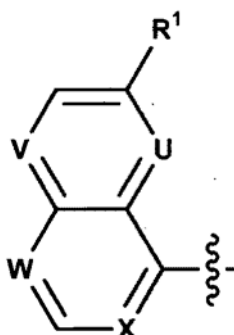
❖ Cuando en la fórmula



M representa el radical



esto significa específicamente que el radical A<sup>1</sup> está unido al grupo



5

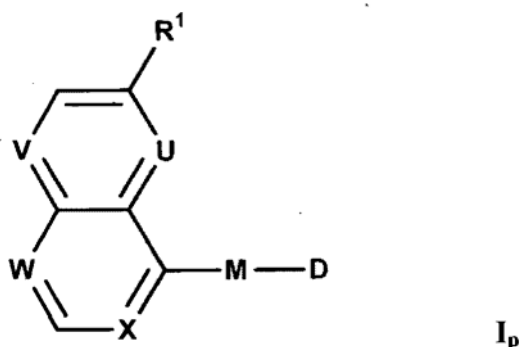
mientras que el radical A<sup>2</sup> está unido al grupo D.

10 Esto puede aplicarse *mutatis mutandis* a todos los radicales que hacen radicales M (es decir A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>). Como ejemplo adicional, en la subestructura M, si se indica que A<sup>2</sup> representa COCH=CH, esto significa por lo tanto que la parte CO del radical COCH=CH está unido al nitrógeno y que la parte =CH del radical COCH=CH está unido al grupo D. En otras palabras, la parte izquierda de un radical siempre está unida a la parte derecha del radical que está a continuación a la izquierda.

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

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

20 Una realización particular de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I<sub>p</sub>



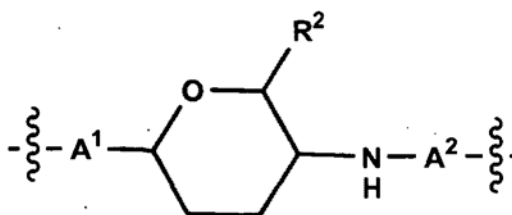
en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan cada uno independientemente CH o CR<sup>a</sup>;

5 R<sup>a</sup> representa halógeno;

M es



en la que

A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH)CH(OH) u OCH<sub>2</sub>;

10 A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;

R<sup>2</sup> representa carboxi, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ciano o CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

representando R<sup>3</sup> hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), (arilalquil)carbamoilo, ciano, alquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), dialquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxiimino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxiiimino, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilalquilo en la que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros y el alquilo es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

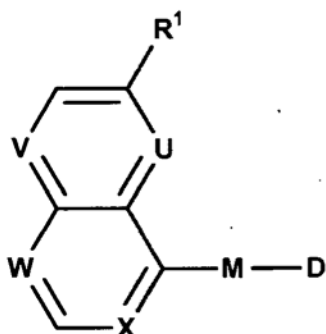
15 o representando R<sup>3</sup> un radical -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, habiéndose seleccionado los miembros usados para completar dicho anillo heterocíclico independientemente entre -CH<sub>2</sub>-, -O- y -S-, entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre -O- y -S- puede estar presente en dicho anillo heterocíclico, o también representando R<sup>3</sup> un radical CH(OH)R<sup>6</sup>,

20 representando R<sup>6</sup> hidroximetilo, alquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilaminometilo, en el que el grupo fenilo puede estar sustituido una vez con un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, heteroarilaminometilo en el que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, bencilaminometilo, en el que el fenilo del grupo bencilo puede estar sustituido una vez con un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, o un radical -CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, habiéndose seleccionado los miembros usados para completar dicho anillo heterocíclico independientemente entre -CH<sub>2</sub>-, -O- y -S-, entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre -O- y -S- puede estar presente en dicho anillo heterocíclico;

D representa arilo o heteroarilo;

y a sales de los compuestos de fórmula I.

30 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula IC<sub>E</sub>



IC<sub>E</sub>

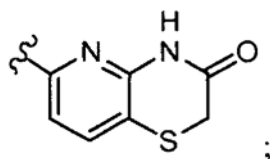
en la que

R<sup>1</sup> representa alcoxi o halógeno (preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o flúor y en particular metoxi);

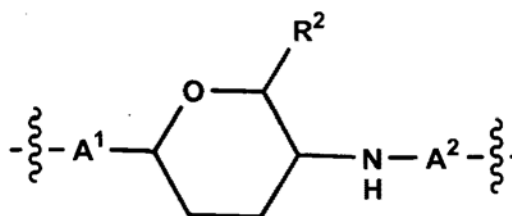
5 uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> representa halógeno (en particular flúor);

D representa fenilo sustituido una o dos veces (y preferentemente dos veces) con sustituyentes halógeno o el grupo heteroarilo



10 M es



en el que

A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH)CH(OH) u OCH<sub>2</sub>;

A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;

15 R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

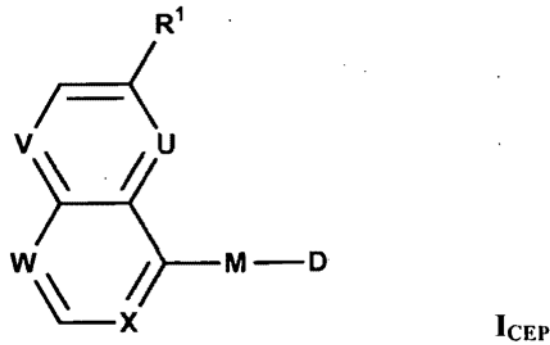
representando R<sup>3</sup> hidroxicarbamoilo, alquilmetoxicarbamoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), dimetilcarbamoilo, cicloalquilcarbamoilo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)]carbamoilo, ciano, -CH(OH)R<sup>6</sup> o -CO-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, representando R<sup>6</sup> hidroximetilo, y

el grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> se selecciona entre morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 4-hidroxipiperidin-1-ilo (y en particular entre morfolin-4-ilo y 4-hidroxipiperidin-1-ilo);

20 y a sales de los compuestos de fórmula IC<sub>E</sub>.

Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula IC<sub>EP</sub>





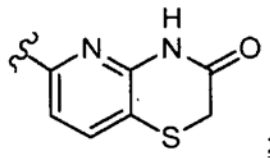
en la que

R<sup>1</sup> representa alcoxi (preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y en particular metoxi);

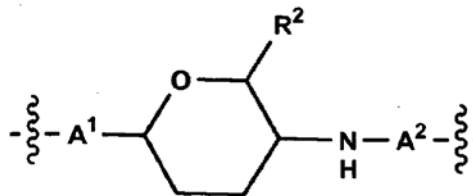
5 uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> representa halógeno (en particular flúor);

D representa fenilo sustituido una o dos veces con sustituyentes halógeno o el grupo heteroarilo



M es



10

en la que

A<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>;

A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;

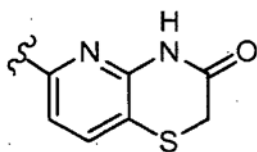
R<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

15 representando R<sup>3</sup> hidroxicarbamoilo, ciano, CH(OH)R<sup>6</sup>, y

representando R<sup>6</sup> hidroximetilo;

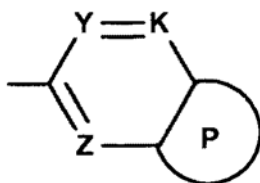
y a sales de compuestos de fórmula IC<sub>EP</sub>.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula IC<sub>E</sub> o IC<sub>EP</sub> serán tales que D represente 2,5-difluorofenilo o el grupo heteroarilo



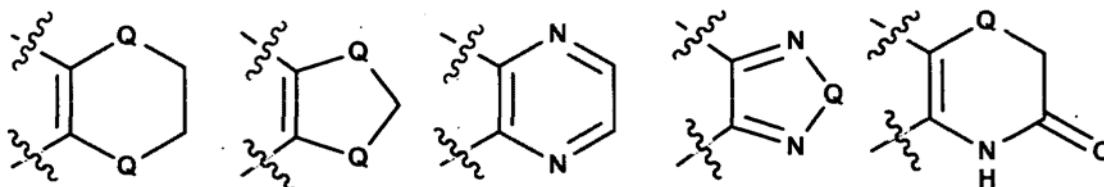
Los compuestos preferidos de fórmula I también son aquellos en los que al menos una de las características siguientes está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;
- 5 ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH o CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;
- ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);
- ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no condensado, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;
- 10 ❖ R<sup>2</sup> representa carboxi, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, ciano, -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup> (y en particular -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>),  
siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxicarbamoilo, alquilmetoxicarbamoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilcarbamoilo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)]carbamoilo, ciano, -CH(OH)R<sup>6</sup> y -CO-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo, y el grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo;
- 15 ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alcoxi y halógeno, o D representa un heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o también D es un heteroarilo bicíclico de fórmula



en la que

- 20 cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>a</sup>,  
R<sup>a</sup> es hidrógeno o halógeno, y  
P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



en los que Q es O o S.

- 25 Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>p</sub> también son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:
- ❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;
- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH o CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);

❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no condensado, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;

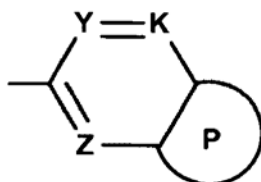
5 ❖ R<sup>2</sup> representa carboxi, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ciano, CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), (fenilalquil)carbamoilo, ciano, imidazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, imidazol-2-ilmetilo, 1,3-oxazol-2-ilmetilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilmetilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, tiazol-5-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3-triazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, alquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), dialquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxiimino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxiiimino y CH(OH)R<sup>6</sup>, y

10

siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo, alquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o dialquilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

15 ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alcoxi y halógeno, o D representa un heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o, también, D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general

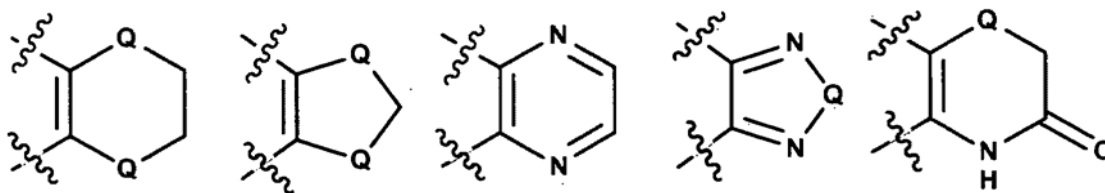


en la que

20 cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>α</sup>,

R<sup>α</sup> es hidrógeno o halógeno, y

P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



en los que Q es O o S.

25 Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos en los que al menos una de las siguientes características adicionales está presente:

❖ R<sup>1</sup> representa metilo, metoxi, trifluorometoxi, halógeno o ciano;

❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

30 ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH), o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);

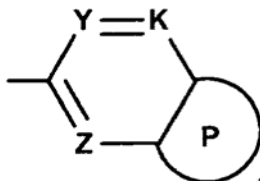
❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no condensado, CH<sub>2</sub>CH=CH;

❖ R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, prop-2-iniloxicarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, (2-hidroxi-etil)carbamoilo, ciano,  $-\text{CH}(\text{OH})R^6$  y  $-\text{CO}-\text{NR}^xR^y$ , siendo  $R^6$  hidroximetilo, y

5 el grupo  $-\text{NR}^xR^y$  se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo (y en particular entre morfolin-4-ilo y 4-hidroxipiperidin-1-ilo);

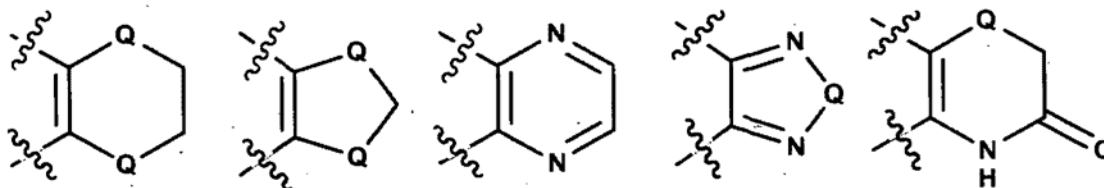
❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alcoxi y halógeno, o D es un heteroarilo bicíclico de fórmula



10 en la que  
cada uno de K, Y y Z es independientemente N o  $\text{CR}^5$ ,

$R^5$  es hidrógeno o halógeno, y

P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



15 en los que Q es O o S.

Los compuestos más preferidos de fórmula  $I_P$  son aquellos en los que al menos una de las siguientes características adicionales está presente:

❖  $R^1$  representa metilo, metoxi, trifluorometoxi, halógeno o ciano;

20 ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH o, en el caso de X, también puede representar  $\text{CR}^a$ , representando  $R^a$  flúor;

❖  $A^1$  representa  $\text{NHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ , o también, con la condición de que U sea N,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ ;

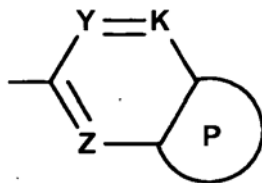
❖  $A^2$  representa  $\text{CH}_2$  o  $\text{CO}$ , o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no anelado,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ;

25 ❖  $R^2$  representa carboxi, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, metilcarbamoilo, ciano o  $\text{CH}_2R^3$ ,

siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, metilcarbamoilo, bencilcarbamoilo, ciano, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo o 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metoxiimino, hidroxiiimino y  $\text{CH}(\text{OH})R^6$ , y

30 siendo  $R^6$  hidroximetilo;

❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alcoxi y halógeno, o D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general

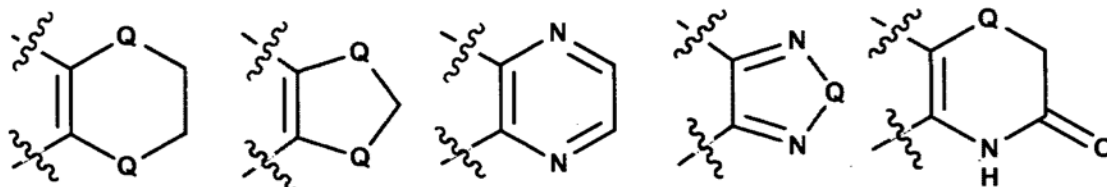


en la que

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno, y

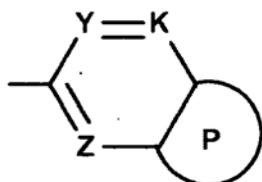
- 5 P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



en los que Q es O o S.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que al menos una de las siguientes características adicionales está presente:

- 10
- ❖ R<sup>1</sup> representa metoxi o flúor (y en particular metoxi);
  - ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH;
  - ❖ A<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH), o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);
  - ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no anelado, CH<sub>2</sub>CH=CH;
  - ❖ R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,
- 15 siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por prop-2-iniloxicarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, (2-hidroxi-etil)carbamoilo, ciano y -CH(OH)R<sup>6</sup>, y
- siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo;
- ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces (preferentemente de una a dos veces y en particular dos veces) con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por
- 20 átomos de halógeno (siendo preferidos los átomos de flúor), o D es un heteroarilo bicíclico de fórmula

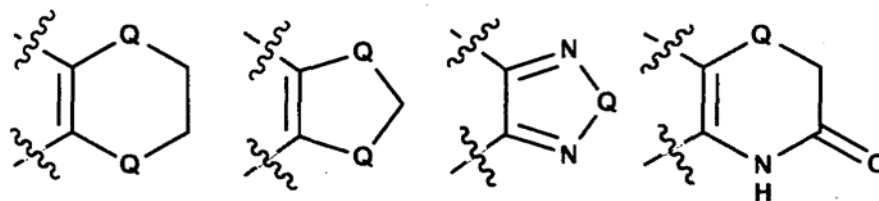


en la que

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor (y en particular hidrógeno), y

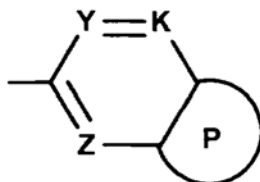
- 25 P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



en los que Q es O o S.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I<sub>P</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características adicionales está presente:

- 5
- ❖ R<sup>1</sup> representa metoxi o trifluorometoxi (y en particular metoxi);
  - ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan CH;
  - ❖ A<sup>1</sup> representa CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH), o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);
  - ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no anelado, CH<sub>2</sub>CH=CH;
  - ❖ R<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,
- 10
- siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, ciano y CH(OH)R<sup>6</sup>, y siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo;
- ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por átomos de halógeno, o D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general



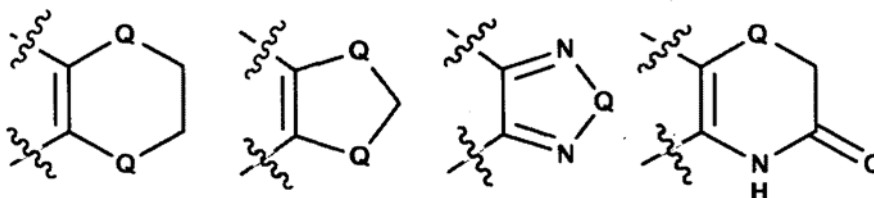
15

en la que

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor (y en particular hidrógeno), y

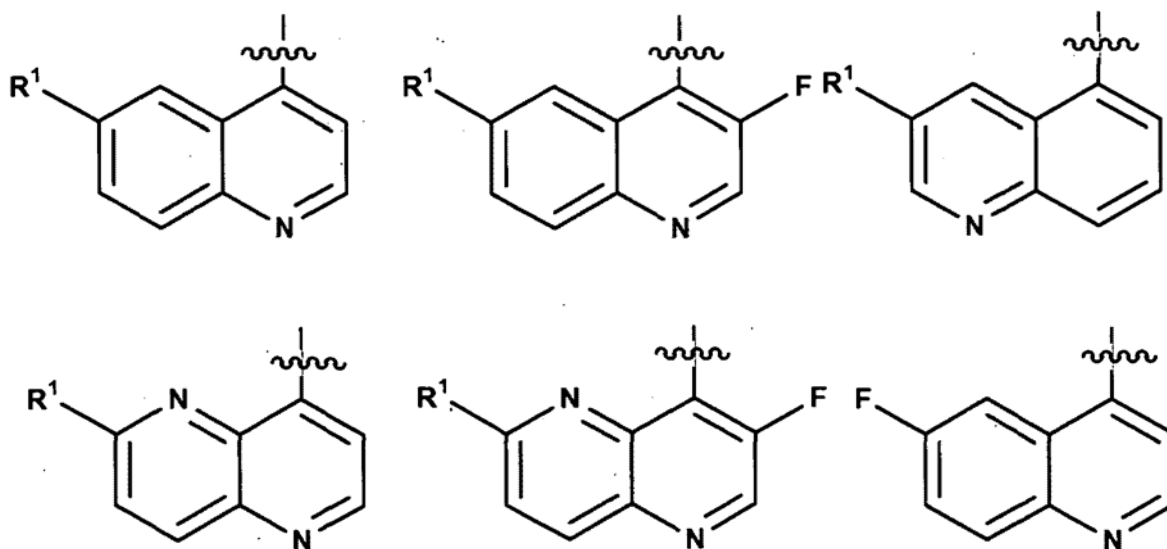
P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



20

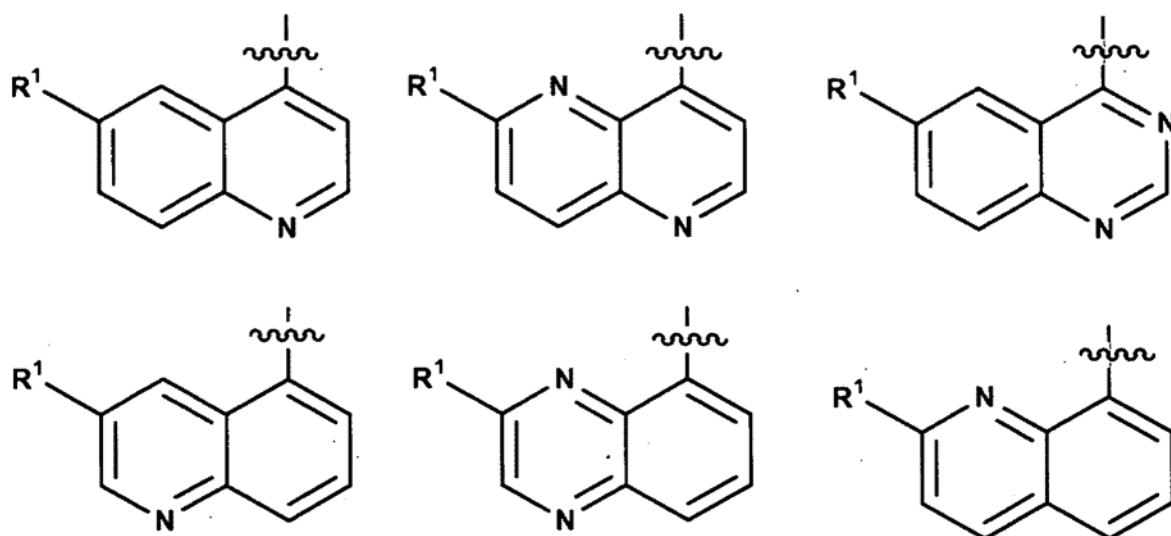
en los que Q es O o S.

Las combinaciones preferidas para los símbolos U, V, W y X en los compuestos de fórmula I son evidentes a partir de las siguientes estructuras particulares:



en las que R<sup>1</sup> representa alcoxi (y preferentemente metoxi).

5 Las combinaciones preferidas para los símbolos U, V, W y X en los compuestos de fórmula I<sub>p</sub> son evidentes a partir de las siguientes estructuras particulares:



en las que R<sup>1</sup> es como se ha definido en la fórmula I<sub>p</sub> anterior, y preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano (en particular metilo, metoxi o ciano y más en particular metoxi).

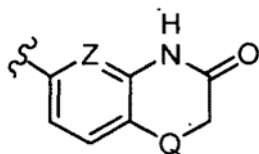
10 De acuerdo con una variante bastante preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>C<sub>E</sub></sub> serán tales que cada uno de U y W represente N, y V represente CH y X represente CH o CR<sup>a</sup>, siendo R<sup>a</sup> halógeno (y preferentemente flúor).

De acuerdo con otra variante bastante preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>C<sub>E</sub></sub> serán tales que V represente N y cada uno de U, W y X represente CH.

15 De acuerdo con una variante adicional bastante preferida de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>C<sub>E</sub></sub> serán tales que W represente N, cada uno de U y V represente CH y X represente CH o CR<sup>a</sup>, siendo R<sup>a</sup> halógeno (y preferentemente flúor). De acuerdo con una subvariante, los compuestos de fórmula I o I<sub>C<sub>E</sub></sub> serán tales que W represente N, cada uno de U y V represente CH, X represente CH o CR<sup>a</sup>, siendo R<sup>a</sup> halógeno (y preferentemente flúor) y R<sup>1</sup> represente alcoxi (y preferentemente metoxi). De acuerdo con otra subvariante, los compuestos de fórmula I o I<sub>C<sub>E</sub></sub> serán tales que W represente N, cada uno de U y V represente CH, X represente CH y R<sup>1</sup> represente

20 halógeno (y preferentemente flúor).

En general, los compuestos de fórmula I en la que D es fenilo sustituido con 2 átomos de halógeno (y en particular con dos átomos de flúor) o un heteroarilo bicíclico de fórmula



en la que

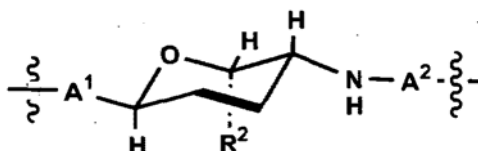
5 Q es O o S y

Z es CH o N

serán preferidos sobre otros compuestos de fórmula I.

Significados particularmente preferidos para D en los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> son 2,5-difluorofenilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo.

10 Además, una estereoquímica preferida para el espaciador M de los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> es el que se indica a continuación:



De acuerdo con una primera variante de esta invención, los compuestos de fórmula I serán tales que D sea un grupo arilo. Los compuestos de acuerdo con esta variante se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de fórmula I<sub>Ar</sub>". Además, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> en la que D es un grupo arilo, un caso particular de dicha primera variante, se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de fórmula I<sub>ArP</sub>".

Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>Ar</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;
- 20 ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, el resto representan CH o, en el caso de X también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;
- ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);
- ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;
- 25 ❖ R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoílo, alquilmtoxycarbamoílo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquylcarbamoílo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)]carbamoílo, -CH(OH)R<sup>6</sup> y -CO-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo, y

estando -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> seleccionado entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo (y en particular entre morfolin-4-ilo y 4-hidroxipiperidin-1-ilo);

30 ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces (preferentemente de una a dos veces y en particular dos veces) con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por átomos de halógeno (siendo preferidos átomos de flúor).

Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>ArP</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;



- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, el resto representan CH o CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;
- ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);
- ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH;

- 5 ❖ R<sup>2</sup> representa carboxi, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquylcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ciano o CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, alquylcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), (fenilalquyl)carbamoilo, ciano, imidazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, imidazol-2-ilmetilo, 1,3-oxazol-2-ilmetilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilmetilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, tiazol-5-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3-triazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, alquylaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), dialquylaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxiimino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxiiimino y CH(OH)R<sup>6</sup>, y

siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo, alquylaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o dialquylaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

- 15 ❖ D representa fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces con sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por átomos de halógeno.

Los compuestos más preferidos de fórmula I<sub>Ar</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa metoxi o flúor (y en particular metoxi);

- 20 ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o CH<sub>2</sub>CH(OH), o además; con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH) (en particular CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o CH<sub>2</sub>CH(OH), y en particular CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);

- ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH (y en particular CH<sub>2</sub>CH=CH);

- 25 ❖ R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, ciclopropylcarbamoilo, (2-hidroxietil)carbamoilo, ciano y -CH(OH)R<sup>6</sup>, y siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo;

- ❖ D representa fenilo o 2,5-difluorfenilo (y en particular 2,5-difluorfenilo).

- 30 Los compuestos más preferidos de fórmula I<sub>ArP</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa metoxi o trifluorometoxi (y en particular metoxi);

❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

- 35 ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH(OH), o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH)

(particularmente CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o CH<sub>2</sub>CH(OH), y en particular CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);

- ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH (y en particular CH<sub>2</sub>CH=CH);

- ❖ R<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, ciano y CH(OH)R<sup>6</sup>, y

- 40 siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo;

- ❖ D representa fenilo o 2,5-difluorfenilo (y en particular 2,5-difluorfenilo).

De acuerdo con una segunda variante de esta invención, los compuestos de fórmula I serán tales que D sea un grupo heteroarilo. Los compuestos de acuerdo con esta variante se denominarán en lo sucesivo en el presente

documento "compuestos de fórmula I<sub>Het</sub>". Además, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> en la que D sea un grupo heteroarilo, un caso particular de dicha segunda variante, se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de fórmula I<sub>HetP</sub>".

5 Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>Het</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;
- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, el resto representan CH o, en el caso de X, también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

10 ❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);

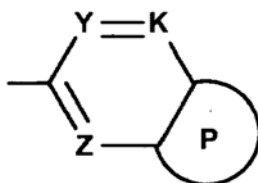
❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO;

❖ R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)]carbamoilo y -CH(OH)R<sup>6</sup>, y

15 siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo;

❖ D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general

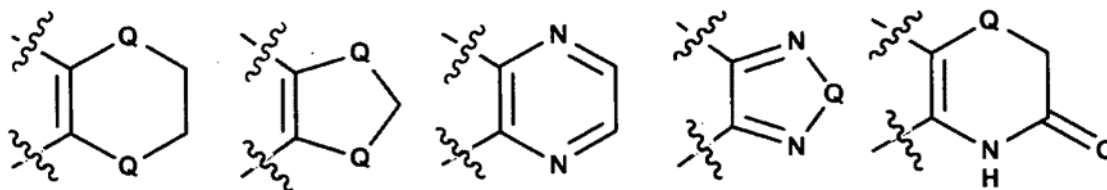


en la que

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>5</sup>,

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno, y

P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



en los que Q es O o S.

25 Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>HetP</sub> son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

❖ R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno o ciano;

❖ uno o dos de U, V, W y X representan N, el resto representan CH o CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

❖ A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH);

30 ❖ A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO;

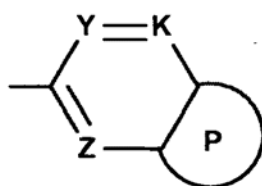
❖ R<sup>2</sup> representa carboxi, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), ciano, CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup> o CH(OH)R<sup>6</sup>,

siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo ( $C_1-C_5$ ), (fenilalquil)carbamoilo, ciano, imidazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, imidazol-2-ilmetilo, 1,3-oxazol-2-ilmetilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilmetilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, tiazol-5-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3-triazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, alquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), dialquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), alcoxiimino ( $C_1-C_3$ ) y hidroxiiimino, y

5

siendo  $R^6$  hidroximetilo, alquilaminometilo ( $C_1-C_3$ ) o dialquilaminometilo ( $C_1-C_3$ );

❖ D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general



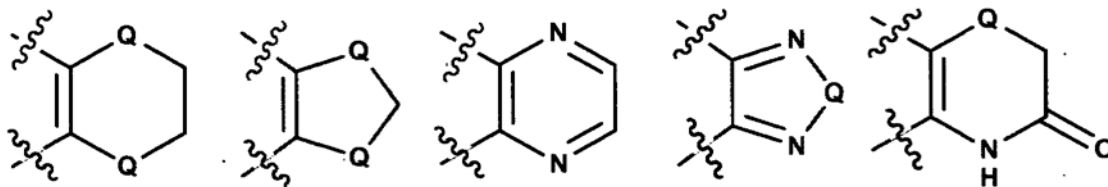
10

en la que

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o  $CR^5$ ,

$R^5$  es hidrógeno o halógeno, y

P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



15

en los que Q es O o S.

Los compuestos más preferidos de fórmula  $I_{Het}$  son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

❖  $R^1$  representa metoxi o flúor;

20 ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar  $CR^a$ , representando  $R^a$  flúor;

❖  $A^1$  representa  $NHCO$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$  o  $CH_2CH(OH)$ , o también, con la condición de que U sea N,  $CH(OH)CH(OH)$ ;

❖  $A^2$  representa  $CH_2$  o  $CO$ ;

25 ❖  $R^2$  representa  $-CH_2R^3$ ,

siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxycarbamoilo, (2-hidroxi-etil)carbamoilo, ciano y  $-CH(OH)R^6$ , y

siendo  $R^6$  hidroximetilo;

30 ❖ D se selecciona entre el grupo constituido por 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona-6-ilo, 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo y benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo.

Los compuestos más preferidos de fórmula  $I_{\text{HetP}}$  son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖  $R^1$  representa metoxi o trifluorometoxi;
- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH, o, en el caso de X, también puede representar  $CR^a$ , representando  $R^a$  flúor;
- ❖  $A^1$  representa  $NHCO$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH(OH)CH_2$  o  $CH_2CH(OH)$ , o también, con la condición de que U sea N,  $CH(OH)CH(OH)$ ;
- ❖  $A^2$  representa  $CH_2$  o  $CO$ ;
- ❖  $R^2$  representa carboxi, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, metilcarbamoilo, ciano,  $CH_2R^3$ ,  
siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxicarbamoilo, metilcarbamoilo, bencilcarbamoilo, ciano, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo o 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metoxiimino hidroxiiimino y  $CH(OH)R^6$ , y  
siendo  $R^6$  hidroximetilo;
- ❖ D se selecciona entre el grupo constituido por 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona-6-ilo, 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo y benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo.

Los compuestos incluso más preferidos de fórmula  $I_{\text{Het}}$  son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖  $R^1$  representa metoxi;
- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH;
- ❖  $A^1$  representa  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$  o  $CH_2CH(OH)$  (en particular  $CH_2CH_2$ );
- ❖ A representa  $CH_2$ ;
- ❖  $R^2$  representa  $-CH_2R^3$ ,  
siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por (2-hidroxi-etil)carbamoilo y  $-CH(OH)R^6$  (y preferentemente siendo  $R^3$   $-CH(OH)R^6$ ), y  
siendo  $R^6$  hidroximetilo;
- ❖ D se selecciona entre el grupo constituido por 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo (en particular siendo D 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo y en particular D siendo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-6-ilo).

Los compuestos incluso más preferidos de fórmula  $I_{\text{HetP}}$  son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

- ❖  $R^1$  representa metoxi;
- ❖ uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representan CH;
- ❖  $A^1$  representa  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$  o  $CH_2CH(OH)$  (en particular  $CH_2CH_2$ );
- ❖  $A^2$  representa  $CH_2$ ;
- ❖  $R^2$  representa  $CH_2R^3$ ,  
siendo seleccionado  $R^3$  entre el grupo constituido por hidroxicarbamoilo, ciano y  $CH(OH)R^6$ , y  
siendo  $R^6$  hidroximetilo;
- ❖ D se selecciona entre el grupo constituido por 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-

6-ilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo (en particular siendo D 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo).

Los compuestos de fórmula I o I<sub>p</sub> que llevan un doble enlace en A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> están presentes como mezclas de isómeros Z/E (*cis/trans*) o como isómeros Z (*cis*) o E (*trans*). Se prefieren los isómeros E (*trans*).

- 5 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son los que se indican a continuación:
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 10 - ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- ((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- 15 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 20 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 25 - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 30 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 35 - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 40 - ((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 45 - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

- (2S)-3-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;
- 5 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 10 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 15 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 20 - {(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- {(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- (2R)-3-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol;
- 25 - (2S)-3-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol;
- (2R)-3-{(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol;
- 30 - (2S)-3-{(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol;
- 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 35 - 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-1-morfolin-4-il-etanona;
- 40 - N-ciclopropil-2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetamida;
- 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona;
- 45 - 2-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-prop-2-iniloxi-acetamida;
- 2-{(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-

(2-hidroxi-etil)-acetamida;

- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetil-acetamida;

5 - (2R,3R,6S)-6-((2-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-6-[(E)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

- (2R,3R,6S)-6-((2-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-6-[(E)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2R,3R,6S)-6-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;

10 y sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

Se prefieren especialmente:

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

15 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

- ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;

- ((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;

20 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

25 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

30 - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

- 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;

35 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

40 - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

45 - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il-acetonitrilo;

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)acrilamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)acrilamida;
  - 5 - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - 10 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;
  - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - 15 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - 20 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- y sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos; y
- en particular
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - 25 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
  - 30 - ((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
  - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 35 - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 40 - (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;
  - 45 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;



- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 5 - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 10 - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- ((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 15 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 20 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

y sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

- 25 Los compuestos de fórmula I son adecuados para el uso como compuestos quimioterapéuticos activos en medicina humana y veterinaria y como sustancias para conservar materiales inorgánicos y orgánicos en particular todos los tipos de materiales orgánicos por ejemplo polímero, lubricantes, pinturas, fibras, piel, papel y madera.

Estos compuestos de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos de tipo bacteriano. Son por lo tanto particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus* spp; fiebre reumática de faringitis y glomerulonefritis relacionada con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, provocadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a agentes antibacterianos conocidos tales como, pero sin limitación, beta-lactamas, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones y abscesos de tejido blando y piel sin complicaciones y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos para coagulasa (es decir *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias pequeñas), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario agudas sin complicaciones relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, especies estafilocócicas negativas para coagulasa o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxina relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de grupos, A, B y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad de complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones

causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles adicionalmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que están mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas italtophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y bacterioide spp.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son útiles adicionalmente para tratar infecciones protozoarias causadas por *Plasmodium malariae*, Plasmodium falciparum, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.

La presente lista de patógenos debe interpretarse meramente como ejemplos y no limitante de ninguna manera.

Un aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

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

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y a composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula I.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I debe entenderse como referido también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

Los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos suficientemente básicos de fórmula I se seleccionan del grupo constituido por sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico, etanodisulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, oxálico, benzoico, cítrico, succínico, fumárico, maleico, mandélico, cinámico, pamoico, esteárico, glutámico, aspártico y salicílico. Además, un compuesto suficientemente ácido de fórmula I puede formar sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio; calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-hidroxiethyl)amina, lisina o arginina. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, puede hacerse referencia en particular 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 principio activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes y también puede contener antibióticos conocidos adicionales.

Como se ha mencionado anteriormente, también están comprendidos agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula I, sus sales y formulaciones de los mismos en el alcance de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula I se administrarán usando los modos conocidos y aceptables conocidos en la materia, solos o en combinación con cualquier otro agente terapéutico. Tales agentes terapéuticamente útiles pueden administrarse por una de las siguientes vías: oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, comprimidos revestidos, píldoras, cápsulas semisólidas, blandas o duras, por ejemplo cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes acuosos u oleosos, parenteral incluyendo inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo como una solución o suspensión inyectable, rectal como supositorios, por inhalación o insuflación, por ejemplo como una formulación en polvo, como microcristal o como una pulverización (por ejemplo aerosol líquido), transdérmica, por ejemplo mediante un sistema de suministro transdérmico (TDS) tal como un parche que contenga principio activo, tópica o intranasal. La sustancia de la presente invención también puede usarse para impregnar o revestir dispositivos que se prevean para implantación como catéteres o articulaciones artificiales. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para conservación, estabilización, por ejemplo, estabilizadores frente a UV, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de revestimiento y antioxidantes.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos

descritos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

- 5 Además, cualquier preferencia indicada para los compuestos de fórmula I (para los compuestos en sí mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplica cambiando lo que deba cambiarse a compuestos de fórmula I<sub>P</sub>, compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>, compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>, compuestos de fórmula I<sub>Ar</sub>, compuestos de fórmula I<sub>ArP</sub>, compuestos de fórmula I<sub>Het</sub> y compuestos de fórmula I<sub>HetP</sub>.
- 10 Además, los compuestos de fórmula I también pueden usarse para fines de limpieza, por ejemplo para eliminar microbios y bacterias patógenas de instrumentos quirúrgicos o para hacer a una habitación o un área aséptica. Para tales fines, los compuestos de fórmula I pueden estar contenidos en una solución o en una formulación de pulverización.
- 15 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación en el presente documento.

### **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I O I<sub>P</sub>**

#### Abreviaturas:

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

AD-mix $\alpha$	1,4-bis(dihidroquinina)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> O <sub>5</sub> O <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
AD-mix $\beta$	1,4-bis(dihidroquinilina)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> O <sub>5</sub> O <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Alloc	aliloxicarbonilo
ac.	acuoso
BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina
Boc	terc-butoxicarbonilo
BOC <sub>2</sub> O	dicarbonato de di-terc-butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
dba	dibencilidenacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DBN	1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	1,4-bis(dihidroquinina)ftalazina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
1,2-DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona

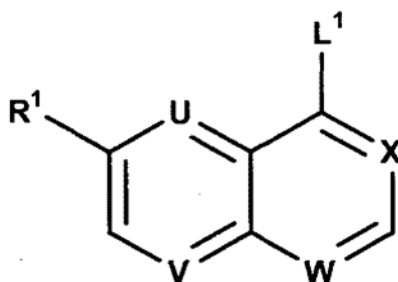
AE	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
IEN	ionización por electropulverización
éter o Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
Hex	hexano
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
AV	condiciones de alto vacío
LG	grupo saliente
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
KHMDS	hexametildisilazano potásico
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
EM	espectroscopía de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
NHS	N-hidroxisuccinimida
n-BuLi	n-butil litio
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
org.	orgánico
OTf	triflato
Pd/C	paladio sobre carbón
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
PTSA	ácido para-toluenosulfónico
Fr	factor de retención
ta	temperatura ambiente
SiO <sub>2</sub>	gel de sílice
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
Ts	para-toluenosulfonilo
TsCl	cloruro de para-toluenosulfonilo

Procedimientos de preparación generales:

Los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención

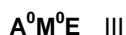
a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

5

con un compuesto de fórmula III



en la que

R<sup>1</sup>, U, V, W, X y D son como en la fórmula I,

10 A<sup>0</sup>M<sup>0</sup> es el espaciador M en el que A<sup>0</sup> es el grupo A<sup>1</sup> que se ha modificado funcionalmente para que pueda interactuar con el grupo reactivo L<sup>1</sup> con el fin de conectar dos restos de fórmulas II y III y proporcionar el compuesto de fórmula I,

M<sup>0</sup> es el espaciador M disminuido por A<sup>1</sup>,

E es D o un grupo protector (por ejemplo, Cbz, Alloc o Boc), y

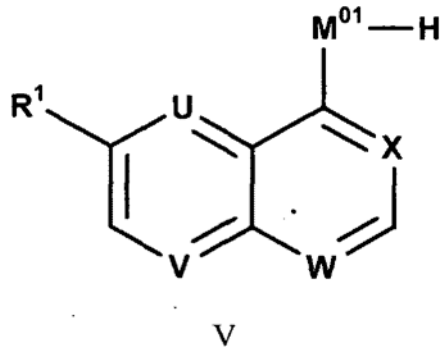
15 M y A<sup>1</sup> son como en la fórmula I,

y, en el caso de que E sea un grupo protector, desprotección del grupo protector de nitrógeno y reacción del intermedio obtenido con un compuesto de fórmula IV

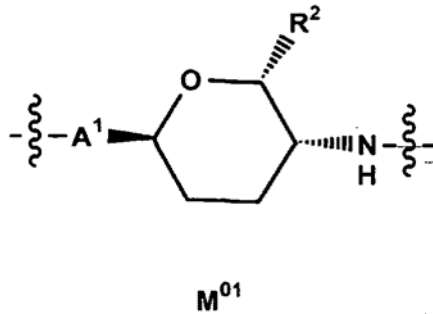


20 en la que L<sup>2</sup> es un grupo reactivo que proporciona el grupo A<sup>2</sup> y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W, X y D son como en la fórmula I; o

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V:



en la que M<sup>01</sup> es



con un compuesto de fórmula VI:

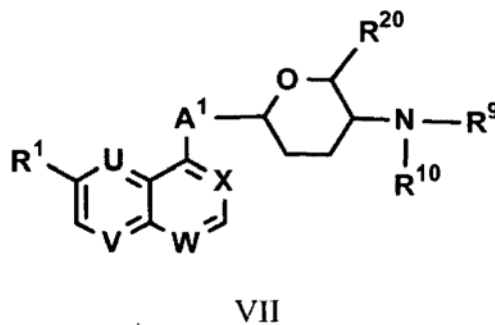
5



en la que L<sup>3</sup> es un grupo reactivo que proporciona el grupo A<sup>2</sup> y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W, X y D son como en la fórmula I, y, cuando se requiera, transforma el grupo R<sup>2</sup> (por ejemplo, por oxidación o sustitución nucleófila),

o también

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII



10

con un compuesto de fórmula VIII



en la que

L<sup>4</sup> es un grupo reactivo que conecta los grupos R<sup>20</sup>, funcionalmente modificados, y R<sup>11</sup> con el fin de formar R<sup>2</sup>,

15 R<sup>9</sup> es hidrógeno o un grupo protector opcional,

R<sup>10</sup> es el grupo D o un grupo protector E (por ejemplo, Boc, Alloc o Cbz), y

A<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, U, V, W, X y D son como en la fórmula I,

y cuando se requiera, desproteger el nitrógeno del espaciador M y, en el caso de que R<sup>10</sup> sea un grupo protector E, hace reaccionar el intermedio obtenido con un compuesto de fórmula IV como se describe en el procedimiento alternativo a).

5

Los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> obtenidos de esta manera, si se desea, pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Además, cuando los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por cromatografía sobre una fase quiral estacionaria). Cuando los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> se obtienen en forma de mezclas de diastereómeros, estos pueden separarse por una combinación apropiada de cromatografía sobre gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

En el procedimiento alternativo a), los grupos reactivos preferidos L<sup>1</sup> y A<sup>0</sup> y las conexiones resultantes A<sup>1</sup>, según el caso, son evidentes a partir de la siguiente Tabla 1:

15

Tabla 1

L <sup>1</sup>	A <sup>0</sup>	A <sup>1</sup>	Transformaciones posteriores
NH <sub>2</sub>	HOOC	NHCO	
OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> o halógeno	H <sub>2</sub> NCO	NHCO	
OH o halógeno	HO-CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	
Li o MgBr	HCO-CH <sub>2</sub>	CH(OH)CH <sub>2</sub>	
Li o MgBr	CH <sub>3</sub> N(OCH <sub>3</sub> )COCH <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub>	CH(OH)CH <sub>2</sub>
Li o MgBr	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
Li o MgBr	halógeno-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , Br, I	HC=C		CH=CH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH(OH)
OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , Br	(HO) <sub>2</sub> B-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Y-HC=CH (Y = H o Bu <sub>3</sub> Sn)	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH(OH)
CHO	P(Ph) <sub>3</sub> =CH	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH(OH)
CHO	PO(OR) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (R = alquilo)	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH(OH)
CHO	RSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (R = arilo, heteroarilo)	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CH(OH)CH(OH), CH(OH)CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH(OH)

En el procedimiento alternativo a), b) o c), los grupos reactivos preferidos L<sup>2</sup> o L<sup>3</sup> y las conexiones resultantes A<sup>2</sup> son evidentes a partir de la siguiente Tabla 2:

20

Tabla 2

L <sup>2</sup> o L <sup>3</sup>	NH-A <sup>2</sup>
OHC-CH=CH	NHCH <sub>2</sub> CH=CH
XCH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub>
TsOCH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub>
YCO-[CH=CH] <sub>n</sub>	NHCO[CH=CH] <sub>n</sub>
X = halógeno; Y = OH o Cl; Ts = tosilo; n = 0 ó 1	

En el procedimiento alternativo c), los grupos reactivos preferidos R<sup>20</sup> y L<sup>4</sup>R<sup>11</sup> y los grupos resultantes R<sup>2</sup>, según el caso, son evidentes a partir de la siguiente Tabla 3:

5

Tabla 3

R <sup>20</sup>	L <sup>4</sup> R <sup>11</sup>	R <sup>2</sup>	Transformaciones posteriores
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHOHCH <sub>2</sub> OH	(oxidación)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	(reducción)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OH	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oxirano	NHR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHOHCH <sub>2</sub> NR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	NHR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> NR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	NH <sub>2</sub> OR <sup>d</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH=NOR <sup>d</sup>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH=NOR <sup>d</sup>	(-H <sub>2</sub> O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -[1,2,3,4-tetrazol-5-ilo] (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -[tiazol-2-ilo]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN	(hidrólisis)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -[imidazol-2-ilo] (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -[oxazol-2-ilo]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONH <sub>2</sub>	(deshidratación)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CN	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	(oxidación)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONR <sup>g</sup> R <sup>h</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONHOR <sup>k</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CONR <sup>x</sup> R <sup>y</sup>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CHO	CBr <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> C≡CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -[1,2,3-triazol-4-ilo]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> R <sup>e</sup>	LiC≡CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> C≡CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n+1</sub> -[1,2,3-triazol-4-ilo]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> R <sup>e</sup>	tetrazol	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> -[tetrazol-1-ilo]	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> R <sup>e</sup>	NaN <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> -[tetrazol-2-ilo] (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> -[triazol-1-ilo]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> R <sup>e</sup>	NHR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> NR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> X'	NHR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> NR <sup>b</sup> R <sup>c</sup>	

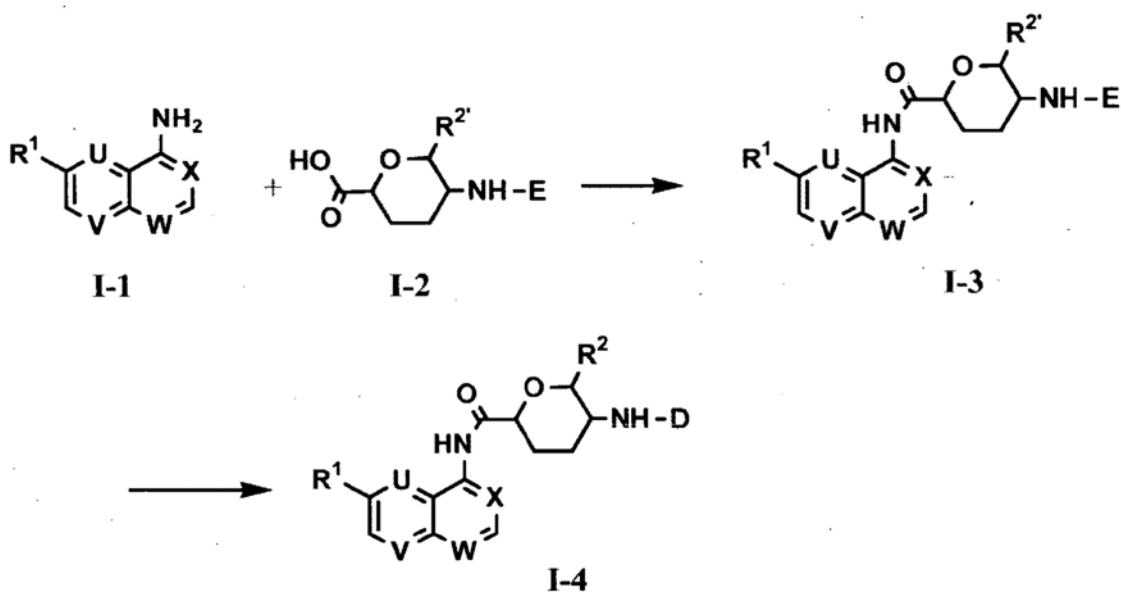
R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> = H, alquilo, arilo o arilalquilo; R<sup>d</sup> = H, alquilo, arilo o arilalquilo; R<sup>e</sup> = CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o Ts; R<sup>g</sup> = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquilo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)] o arilalquilo; R<sup>h</sup> representa H, o cuando R<sup>g</sup> = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), también puede representar alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>k</sup> = H o alquinilmetilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>); NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> = pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 4-hidroxi-piperidin-1-ilo; X' = halógeno; n = 0,1.

10



Los derivados de quinolina, [1,5]-naftiridina, quinazolina y quinoxalina requeridos de fórmula II pueden prepararse siguiendo procedimientos bibliográficos. Por ejemplo, 4-hidroxi-[1,5]-naftiridinas ( $L^1 = OH$ ,  $U = W = N$  y  $V = X = CH$ ) y las 4-hidroxi quinolinas ( $L^1 = OH$ ,  $W = N$  y  $U = V = X = CH$ ) pueden prepararse a partir de las aminopiridinas o anilinas correspondientes por reacción con etoximetileno malonato de dietilo para producir el derivado de éster del ácido 4-hidroxicarboxílico con hidrólisis posterior para dar el ácido seguido de descarboxilación térmica en disolventes inertes (J. T. Adams, J. Am. Chem. Soc. (1946), 68, 1317). Otras rutas para dichos derivados usan la condensación de aminopiridinas o anilinas sustituidas con 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-diona y ortoformiato de trietilo seguido del calentamiento del intermedio 2,2-dimetil-5-[(arilamino)metilideno]-1,3-dioxano-4,6-diona resultante en difenil éter a reflujo. Las quinazolinas ( $L^1 = OH$ ,  $Cl$ ,  $NH_2$ ,  $W = X = N$  y  $U = V = CH$ ) pueden prepararse mediante rutas convencionales como se describe por T. A. Williamson en Heterocyclic Compounds (1957), 6, 324. Los quinoxalin-5-oles 3-sustituídos ( $L^1 = OH$ ,  $U = V = N$  y  $X = W = CH$ ) pueden prepararse como se describe por Y. Abe y col. en J. Med. Chem. (1998), 41, 4062.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante diferentes rutas sintéticas como se ilustra en los Esquemas 1-14 que se indican a continuación (se hace referencia a las Tablas 1 y 2 anteriores).



Esquema 1

En el Esquema 1, E es un grupo protector (por ejemplo, Boc, Alloc o Cbz),  $R^2$  es  $R^{20}$  o un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)) y U, V, W, X,  $R^1$ , D y  $R^2$  son como se han definido en la fórmula I. Dependiendo de la naturaleza de D, pueden usarse en la primera etapa los compuestos I-2 en los que E = D.

Por ejemplo, compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> pueden obtenerse a partir de una amina I-1 y un ácido I-2. Por lo tanto, un derivado de 4-hidroxi-[1,5]-naftiridina, 4-hidroxiquinazolina, 5-hidroxi quinoxalina o 4-hidroxi quinolina puede convertirse en el derivado de cloro correspondiente por calentamiento en oxiclورو de fósforo entre 40 °C y 100 °C, puro o en un disolvente inerte, tal como 1,2-DCE, o en el derivado de 4-trifluorometanosulfonilo correspondiente por reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico, en presencia de una base orgánica entre -40 °C y 80 °C en un disolvente aprótico, tal como DCM o THF (K. Ritter, Synthesis (1993), 735). Los derivados de 4-amino-[1,5]-naftiridina, 4-aminoxiquinolazolina, 5-amino quinoxalina o 4-amino quinolina pueden obtenerse por reacción de los derivados de 4-trifluorometanosulfonilo correspondientes con amoniaco en un disolvente, tal como DCM o THF, o con clorhidrato de n-propilamina en piridina entre -20 °C y 100 °C (R. Radinov, Synthesis (1986), 886). La 4-aminoxiquinolazolina también puede obtenerse a partir de su análogo 4-cloro por reacción con amoniaco en las mismas condiciones.

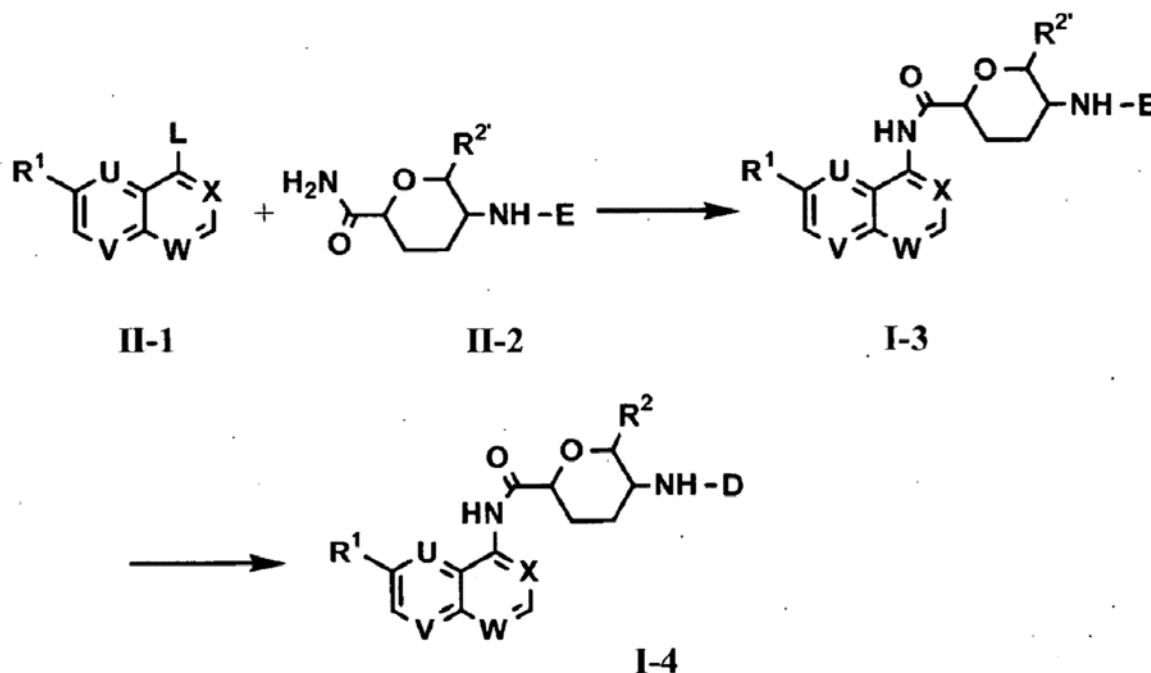
Los ácidos carboxílicos I-2 pueden prepararse por oxidación de Jones de los alcoholes correspondientes usando ácido de cromo y ácido sulfúrico en agua/MeOH entre 40 °C y 110 °C (E. R. H. Jones y col., J. Chem. Soc. (1946), 39). Pueden usarse otros agentes de oxidación para esta transformación, tales como  $NaIO_3$  catalizado por tricloruro de rutenio (G. F. Tutwiler y col, J. Med. Chem. (1987), 30, 1094), o  $KMnO_4$  (D. E. Reedich y col, J. Org. Chem. (1985), 50, 3535).

Los derivados I-3 pueden obtenerse haciendo reaccionar el derivado de 4-amino I-1 con un derivado de ácido

carboxílico **I-2**, en presencia de un agente de activación, tal como DCC, EDC, HOBT o HATU (G. Benz en Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, pág. 381) entre -20 °C y 60 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DCM, MeCN o DMF. Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su cloruro de ácido correspondiente por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un disolvente, tal como DCM entre -20 °C y 60 °C.

Cuando  $R^2$  es un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)), se realiza una etapa de desprotección, si es necesario, y el grupo reactivo  $R^{20}$  se convierte en la cadena lateral  $R^2$  usando reacciones convencionales conocidas por un experto en la técnica.

La eliminación del grupo protector (E), tal como Boc o Cbz en un átomo de nitrógeno en **I-3** en el que  $R^2 = R^2$ , puede realizarse en condiciones ácidas convencionales para dar la amina libre correspondiente. Como alternativa, el grupo Cbz puede eliminarse en hidrogenación catalítica sobre Pd/C. La eliminación del grupo protector aliloxycarbonilo se consigue en presencia de una sal de paladio, tal como acetato de paladio o  $Pd(PPh_3)_4$  y un eliminador de alilo, tal como pirrolidina, tributilestannano o dimedona en un disolvente, tal como THF, acetona o  $CH_3CN$  entre 0 °C y 70 °C. El uso de grupos protectores para enmascarar la funcionalidad reactiva se conoce bien por los expertos en la técnica, y se enumeran otros grupos protectores en la bibliografía de referencia, tal como P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994). Después, la amina puede hacerse reaccionar con un (hetero)aril aldehído y un agente reductor adecuado para proporcionar el **I-4** homólogo. El intermedio imina puede formarse en una diversidad de disolventes próticos o apróticos, tales como DMF, N,N-dimetilacetamida, 1,2-DCE, MeOH, MeCN, en presencia o no de un agente de secado, tal como tamices moleculares. La imina puede reducirse posterior o simultáneamente con un reactivo adecuado, tal como  $NaBH_4$ , triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico (R.O. y M.K. Hutchins Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, pág. 25-78). Como alternativa, la amina libre también puede homologarse para dar el producto **I-4** por desplazamiento nucleófilo de un haluro, mesilato o tosilato de alquil(hetero)arilo adecuado, entre -20 °C y 100 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DCM, MeCN, DMF o THF en presencia de una base, tal como  $K_2CO_3$  o DIPEA.

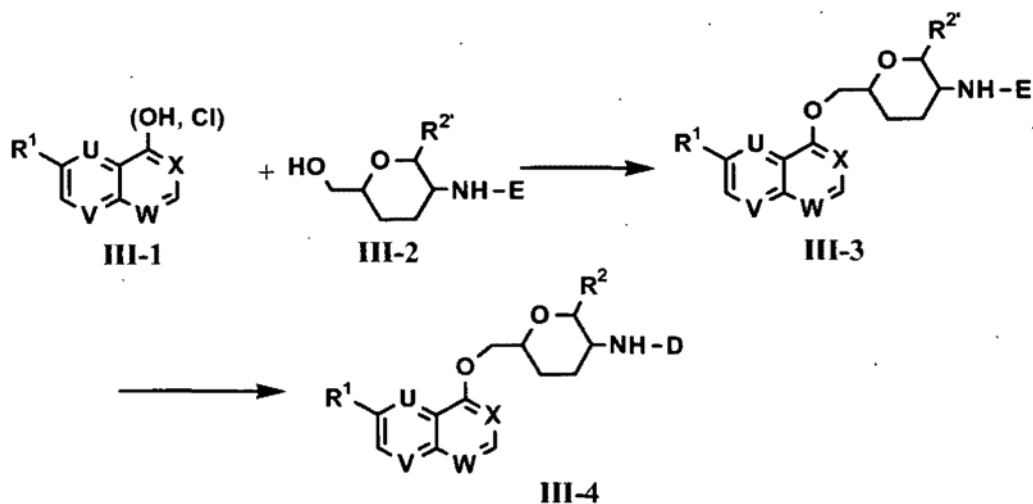


Esquema 2

En el Esquema 2, E es un grupo protector, L es OTf o halógeno,  $R^{21}$  es  $R^2$  o un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)) y U, V, W, X,  $R^1$ , D y  $R^2$  son como se han definido en la fórmula I. Dependiendo de la naturaleza de D, pueden usarse en la primera etapa los compuestos **II-2** en los que E = D.

Como se ilustra en el Esquema 2, el intermedio **I-3** también puede obtenerse a partir de un derivado 4-trifluorometanosulfonato **II-1** (L =  $OSO_2CF_3$ ) y un derivado amida **II-2**. Este derivado amida se obtiene a partir de un ácido carboxílico adecuado **I-2**, que se convierte en una forma activada usando, por ejemplo, EDC y HOBT,  $SOCl_2$  o NHS y DCC entre -20 °C y 60 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DCM, AE o THF, y el ácido activado se

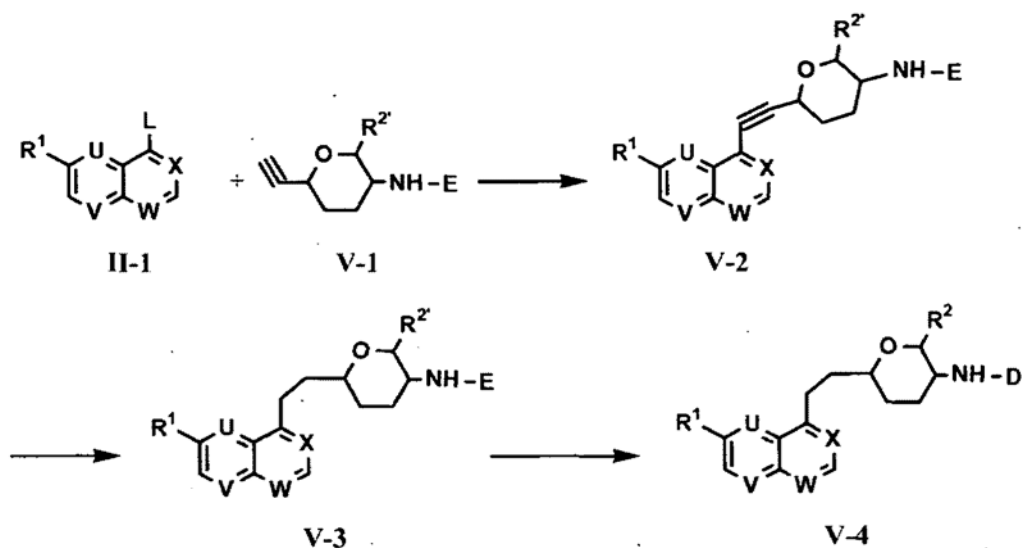
hace reaccionar posteriormente con hidróxido de amonio ac. o amoniaco gaseoso para proporcionar la amida **II-2** en un disolvente apropiado, tal como THF o DCM entre -20 °C y 60 °C. La amida **II-2** y el 4-trifluorometanosulfonato **II-1** pueden acoplarse en condiciones de Buchwald-Hartwig catalizadas con paladio (J. Am. Chem. Soc. (1996), 118, 10333) o condiciones catalizadas con cobre (J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 7421) para proporcionar el derivado **I-3**. Pueden usarse diversas fuentes de paladio y ligandos, así como una diversidad de disolventes, incluyendo por ejemplo dioxano y tolueno. Pueden usarse otros compañeros de fórmula **II-1**, tales como derivados de yodo (L = I), bromo (L = Br) o cloro (L = Cl) en la reacción de acoplamiento catalizada con metal. Después, la conversión del compuesto **I-3** en el compuesto **I-4** puede conseguirse como se ha explicado anteriormente (véase el Esquema 2).



Esquema 3

En el Esquema 3, E es un grupo protector,  $R^2$  es  $R^{20}$  o un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)) y U, V, W, X,  $R^1$ , D y  $R^2$  son como se han definido en la fórmula I. Dependiendo de la naturaleza de D, pueden usarse en la primera etapa los compuestos **III-2** en los que E = D.

Como se muestra en el Esquema 3, algunos compuestos de fórmula I o  $I_p$  también pueden obtenerse acoplado, por ejemplo, una 4-hidroxi-quinolina sustituida, 8-hidroxi-quinolina, 4-hidroxi-[1,5]-naftiridina, 4-hidroxi-[1,3]-quinazolina o 5-hidroxi-quinoxalina **III-1** y un derivado alcohol **III-2**. La reacción de acoplamiento entre **III-1** y **III-2** puede conseguirse en condiciones de Mitsunobu (como se ha indicado en O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1). Por ejemplo, un alcohol **III-2** y un derivado 4-hidroxi **III-1** pueden hacerse reaccionar para formar el éter **III-3** en presencia de DEAD o DIAD y  $PPh_3$ . La reacción puede realizarse en una amplia gama de disolventes, tales como DMF, THF, DCM, y a un amplio intervalo de temperaturas (entre -78 °C y 50 °C). Una ruta alternativa a **III-3** puede requerir la activación del alcohol **III-2** como, por ejemplo, un tosilato, un triflato o un mesilato por tratamiento con TsCl, anhídrido trifluorometanosulfónico o MsCl, respectivamente, en presencia de una base orgánica, tal como TEA entre -40 °C y 60 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DCM, MeCN o THF. Una vez activado, el alcohol **III-2** reacciona con el anión del derivado 4-hidroxi **III-1** generado con una base mineral, tal como NaH o  $K_2CO_3$  o una base orgánica, tal como LiHMDS, para generar **III-3** entre -20 °C y 60 °C. Como alternativa, el derivado **III-3** en el que U = V = CH y W = X = N pueden obtenerse por reacción de un derivado de 4-halógeno quinazolina con un derivado de alcohol en presencia de una base fuerte, por ejemplo, un alcóxido alcalino, tal como metilato sódico o potásico, hidruro de metal, tal como NaH, DBU o DBN entre -20 °C y 60 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DMF, MeCN o THF. Cuando  $R^2$  es un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)), se realiza una etapa de desprotección, si es necesario, y el grupo reactivo  $R^{20}$  se convierte en la cadena lateral  $R^2$  usando reacciones convencionales conocidas por un experto en la técnica. En la etapa final, el grupo protector E se retira y la amina libre se hace reaccionar con un haluro de alquil (hetero)arilo en presencia de una base o con un (hetero)aril aldehído en presencia de un reactivo reductor, como se ha descrito previamente para producir el compuesto **III-4**.

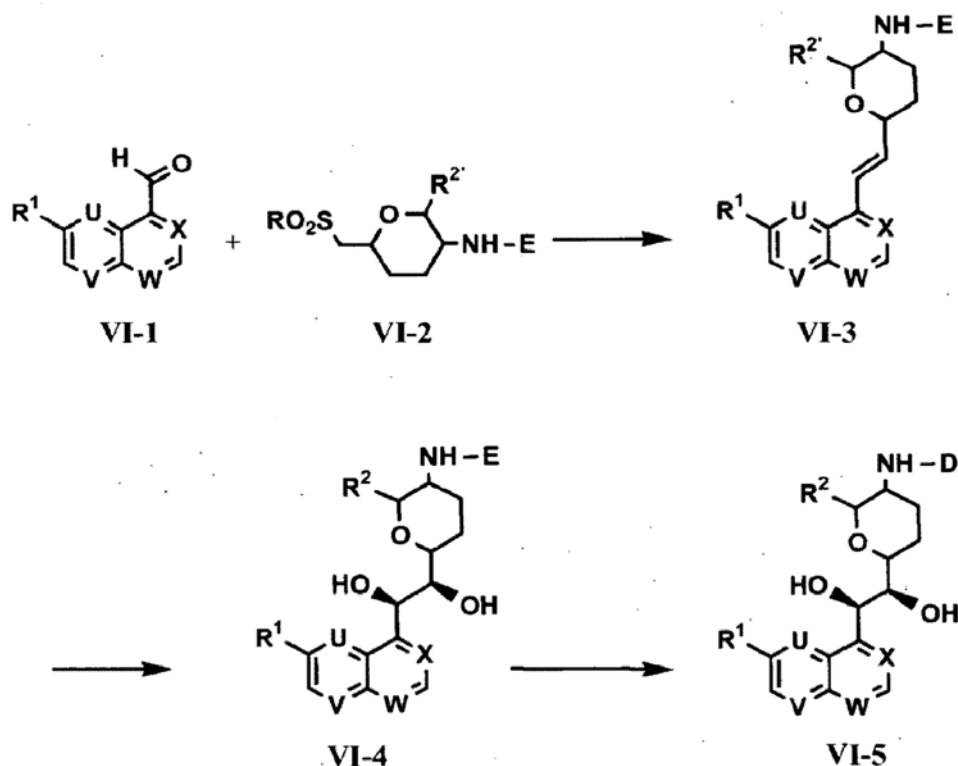


Esquema 4

5 En el Esquema 4, L es OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o un átomo de halógeno, E es un grupo protector, R<sup>2</sup> es R<sup>20</sup> o un grupo reactivo R<sup>20</sup> como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups"; Thieme (1994)) y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, D y R<sup>2</sup> son como se han definido en la fórmula I. Dependiendo de la naturaleza de D, pueden usarse en la primera etapa los compuestos V-1 en los que E = D.

10 Los compuestos de fórmula I o I<sub>p</sub> también pueden obtenerse a partir del compuesto II-1 (Esquema 4). El intermedio V-2 puede obtenerse a partir del derivado II-1 y un derivado alquino terminal V-1. Estos derivados alquino V-1 se obtienen generalmente a partir de un alcohol adecuado III-2 (véase el Esquema 3) que se convierte en primer lugar en un aldehído usando, por ejemplo, el protocolo de Moffat-Swern (véase Synthesis (1981), 165), o los protocolos de oxidación de peryodinano de Dess-Martin (véase J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 7277). El aldehído puede convertirse en el alquino correspondiente usando el protocolo de Corey-Fuchs (formación de la gema-dibromuro y después tratamiento con n-BuLi) como se describe en Tetrahedron Lett. (1972), 3769, o usando el derivado dimetil-2-oxopropilfosfonato diazo (el denominado reactivo de Ohira, Synth. Commun. (1989), 19, 561) o dimetildiazometilfosfonato como se describe en Synlett (2003), 59 y Synlett (1996), 521. El alquino V-1 y el 4-trifluorometanosulfonato o bromuro II-1 (L = OSO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, Br) se acoplan en condiciones de Sonogashira usando una cantidad catalítica de una sal de paladio, una base orgánica, tal como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (normalmente yoduro de cobre) en un disolvente, tal como DMF entre 20 °C a 100 °C (véase Sonogashira, K. en Metal-Catalyzed Reactions, Diedrich, F., Stang, P.J., Eds; Wiley-VCH: Nueva York 1998). Como alternativa, por ejemplo, cuando U = V = CH y W = X = N, el 4-trifluorometanosulfonato II-1 puede reemplazarse por un derivado de halógeno II-1 (por ejemplo, cloro). El alquino resultante V-2 se hidrogena para dar el alcano V-3 usando un sistema catalítico, tal como Pd/C u óxido de platino en un disolvente, tal como EtOH o AE en presencia de hidrógeno. También pueden ser adecuados otros procedimientos, como se indica por Siegel, S. y col. en Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, pág. 417-488. Cuando R<sup>2</sup> es un grupo reactivo R<sup>20</sup> como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)), se realiza una etapa de desprotección, si es necesario, y el grupo reactivo R<sup>20</sup> se convierte en la cadena lateral R<sup>2</sup> usando reacciones convencionales conocidas por un experto en la técnica. El alcano V-3 en el que R<sup>2</sup> = R<sup>20</sup> se transforma adicionalmente en el compuesto V-4 usando los procedimientos que se han descrito previamente.

Como alternativa, los compuestos V-3 se obtienen a partir de los alquenos VI-3 (descritos en el Esquema 5 en lo sucesivo en el presente documento) en condiciones de hidrogenación similares.



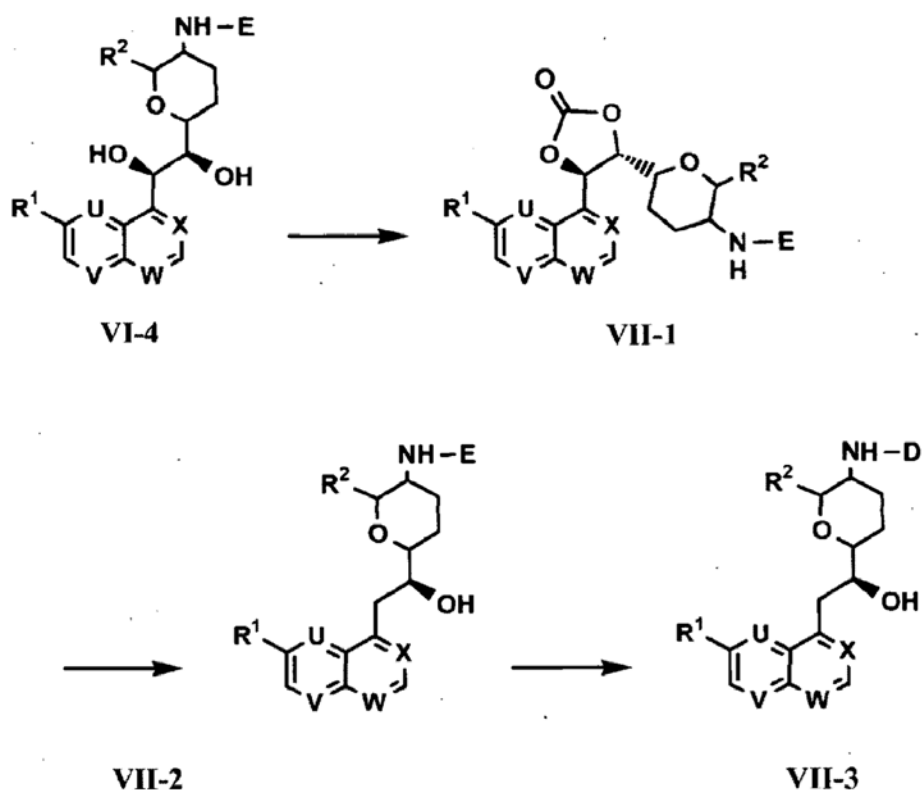
Esquema 5

En el Esquema 5, E es un grupo protector, R puede ser 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo o benzotiazol-2-ilo, R<sup>21</sup> es R<sup>20</sup> o un grupo reactivo R<sup>20</sup> como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)) y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, D y R<sup>2</sup> son como se han definido en la fórmula 1.

Los compuestos de fórmula I o I<sub>p</sub> también pueden obtenerse a partir del compuesto VI-1 (Esquema 5). El intermedio VI-3 puede obtenerse en forma de un isómero (E) a partir de un derivado aldehído VI-1 y una sulfona VI-2. La sulfona se genera a partir del sulfuro correspondiente a través de una reacción de oxidación. Puede usarse una amplia gama de agentes de oxidación para realizar una reacción de este tipo, tales como MCPBA en un disolvente, tal como DCM, oxone<sup>®</sup> en un disolvente, tal como MeOH ac. (véase Tetrahedron Lett. (1981), 22, 1287), o peróxido de hidrógeno ac. en presencia de tetrahidrato de heptamolibdato de amonio en EtOH (véase J. Org. Chem. (1963), 28, 1140). El sulfuro se obtiene a partir de un alcohol adecuado III-2 (Esquema 3) a través de una reacción de Mitsunobu (como se indica en O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1) con 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol en presencia de DEAD o DIAD y PPh<sub>3</sub>. La reacción puede realizarse en una amplia gama de disolventes, tales como DMF, THF o DCM y dentro de un amplio intervalo de temperaturas (entre -78 °C y 50 °C). Una ruta alternativa para formar el intermedio sulfuro requiere la activación del alcohol III-2, como por ejemplo un tosilato, un triflato o un mesilato por tratamiento con TsCl, anhídrido trifluorometanosulfónico o MsCl, respectivamente, en presencia de una base orgánica, tal como TEA entre -40 °C y 60 °C en un disolvente aprótico seco, tal como DCM, acetonitrilo o THF. Una vez activado, el alcohol III-2 reacciona con NaI o KI en acetona a una temperatura que varía entre 0 °C y 65°C, para formar el yoduro correspondiente. El último sirve como un agente de alquilación del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol. La reacción de alquilación se realiza en presencia de una base inorgánica, tal como KOH o NaOH en un disolvente, tal como EtOH a una temperatura que varía entre -20 °C y 70 °C.

La sulfona VI-2 y el aldehído VI-1 se acoplan en presencia de una base, tal como LiHMDS o KHMDS en un disolvente, tal como 1,2-DME, DMF o tolueno como se indica por Blakemore, P.R en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002), 2563-2585. Cuando R<sup>21</sup> es un grupo reactivo R<sup>20</sup> como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)), se realiza una etapa de desprotección, si es necesario, y el grupo reactivo R<sup>20</sup> se convierte en la cadena lateral R<sup>2</sup> usando reacciones convencionales conocidas por un experto en la técnica. El alqueno (E) resultante VI-3, en el que R<sup>21</sup> = R<sup>2</sup>, se transforma en el derivado cis-diol quiral correspondiente por tratamiento con mezclas AD (AD-mix α o AD-mix β) en presencia de metanosulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en Chem. Rev. (1994), 94, 2483. El sentido de la inducción se basa en el ligando quiral contenido en la mezcla, un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix β. El VI-4 cis-diol quiral se transforma adicionalmente en los compuestos quirales VI-5 usando los procedimientos que se han descrito previamente.

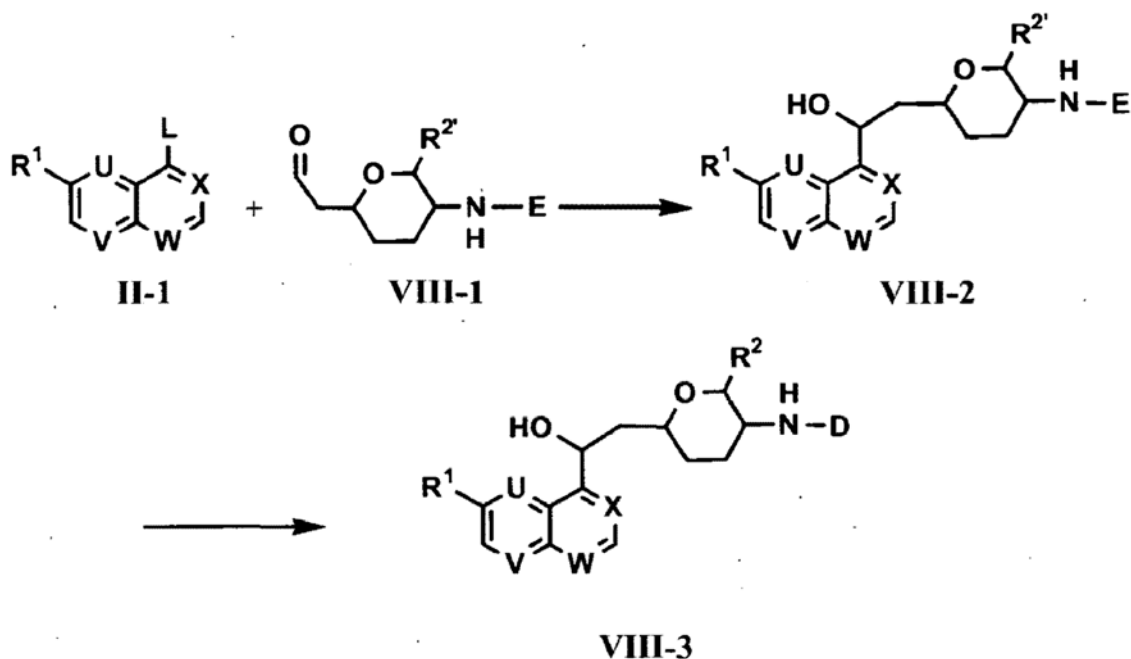
Una ruta alternativa para obtener alqueno (E) **VI-3** puede ser acoplar un derivado 4-trifluorometanosulfonato **II-1** (Esquema 2) con un organoestannano obtenido a partir de un derivado alquino terminal **V-1** (véase el Esquema 4). De hecho, la reacción de hidroestannación de un derivado alquino **V-1** usando hidruro de tributil estaño y una cantidad catalítica de una sal de paladio o un complejo de molibdeno genera una mezcla *E:Z* del intermedio de vinilestannano como se describe en J. Org. Chem. (1990), 55, 1857. El vinilestannano se hace reaccionar con un derivado 4-trifluorometanosulfonato **II-1** en condiciones de acoplamiento de Stille (como se describe en J. Am. Chem. Soc. (1987), 109, 5478). Las condiciones de reacción típicas incluyen una sal de paladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o dicloro bis(trifenilfosfina)paladio, LiCl y un eliminador de radicales, tal como 2,6-dimetil-4-metil fenol en un disolvente, tal como DMF o dioxano a una temperatura que varía entre 0 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura que varía entre 20 °C y 80 °C. Ya que la reacción se realiza normalmente a una velocidad más rápida usando (E)-vinilestannano, el alqueno (E) resultante **VI-3** normalmente se obtiene con una alta pureza isomérica.



Esquema 6

15 En el Esquema 6, E es un grupo protector y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, D y R<sup>2</sup> son como se han definido en la fórmula I.

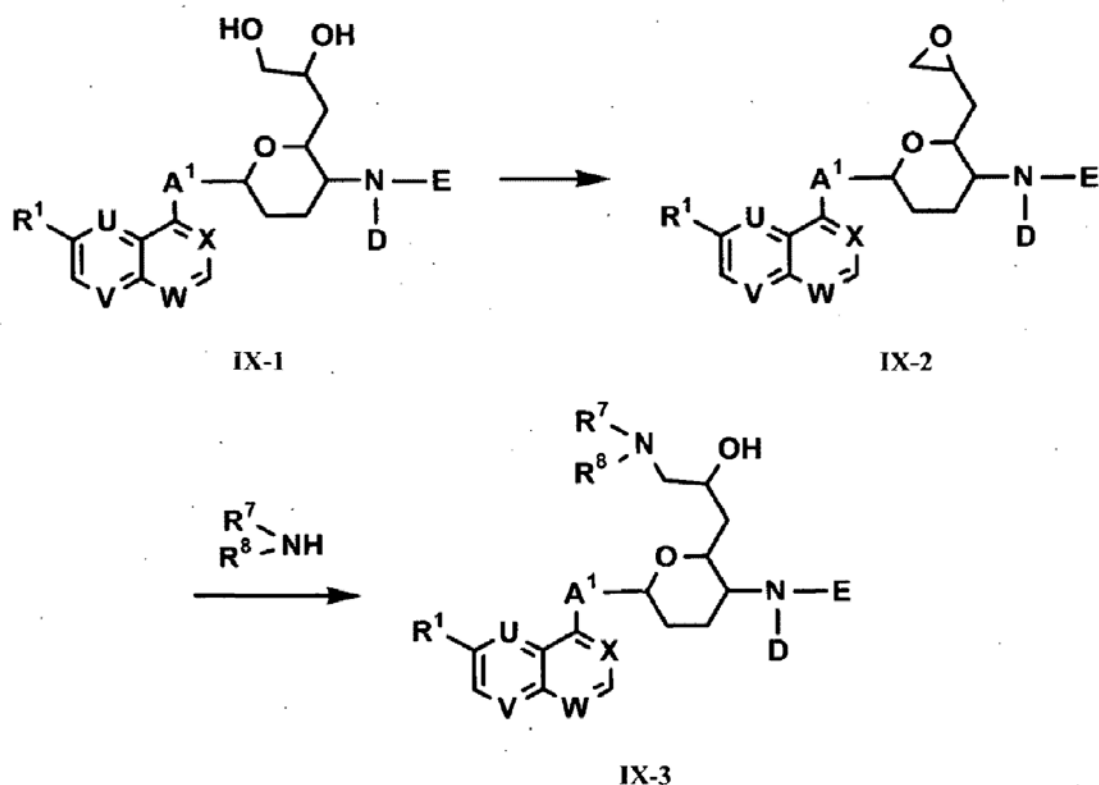
Como se ilustra en el Esquema 6, el cis-diol quiral **VI-4** que se ha mencionado previamente puede transformarse en el carbonato cíclico correspondiente **VII-1**, por tratamiento con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base orgánica, tal como TEA o piridina o carbonildimidazol en un disolvente inerte, tal como DCM o THF a una temperatura que varía entre -78 °C y 50 °C, más convenientemente a una temperatura que varía entre 0 °C y 20 °C. El carbonato cíclico **VII-1** se transforma posteriormente en el alcohol homobencílico **VII-2** por hidrogenólisis usando un sistema catalítico, tal como Pd/C en presencia de hidrógeno en un disolvente, tal como AE. El intermedio **VII-2** se transforma adicionalmente en los compuestos **VII-3** usando los procedimientos que se han descrito previamente.



Esquema 7

En el Esquema 7, E es un grupo protector,  $R^2$  es  $R^2$  o un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)) y U, V, W, X,  $R^1$ , D y  $R^2$  son como se han definido en la fórmula I. Dependiendo de la naturaleza de D, pueden usarse en la primera etapa los compuestos **VIII-1** en los que E = D.

Como se ilustra en el Esquema 7, el alcohol bencílico **VIII-2** puede obtenerse mediante la adición de un derivado organometálico de **II-1** aromático (L= Li) sobre un aldehído **VIII-1**. El aldehído **VIII-1** puede obtenerse de un alcohol adecuado **III-2** mediante una reacción de homologación. La oxidación del alcohol **III-2** a su aldehído correspondiente puede realizarse usando uno de los procedimientos de oxidación que se han mencionado anteriormente. El aldehído resultante puede convertirse adicionalmente en el alqueno correspondiente usando el fosforano generado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio y una base, tal como n-BuLi o terc-butóxido potásico en un disolvente, tal como THF a una temperatura entre  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (véase *Org. Synth. Coll.* (1973), **5**, 751). El alqueno terminal se transforma posteriormente en el alcohol primario a través de una reacción de hidrobioración usando complejo de  $\text{BH}_3$ -dimetil-sulfuro, o 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN) (para una revisión véase Smith, K.; Pelter, A. G. *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, pág. 703-731) seguido de tratamiento de oxidación con NaOH ac. y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (véase también Pelter, A.; Smith, K. G. *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 7, pág. 593-611). Finalmente, el alcohol se oxida para dar el aldehído **VIII-1** como ya se ha descrito. El derivado **II-1** ( $L^1 = \text{Br}$ ) puede tratarse con un alquil-litio, tal como n-BuLi a una temperatura que varía entre  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  para generar una especie de litio que experimenta adición nucleófila sobre el aldehído **VIII-1** para producir el alcohol bencílico **VIII-2**. Cuando  $R^2$  es un grupo reactivo  $R^{20}$  como se ha definido en la Tabla 3 anterior, cuya función reactiva se ha protegido apropiadamente, si es necesario (véase, por ejemplo P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994)), se realiza una etapa de desprotección, si es necesario, y el grupo reactivo  $R^{20}$  se convierte en la cadena lateral  $R^2$  usando reacciones convencionales conocidas por un experto en la técnica. El intermedio **VIII-2** resultante, en el que  $R^2 = R^2$ , puede transformarse adicionalmente en el compuesto **VIII-3** usando los procedimientos que se han descrito previamente.



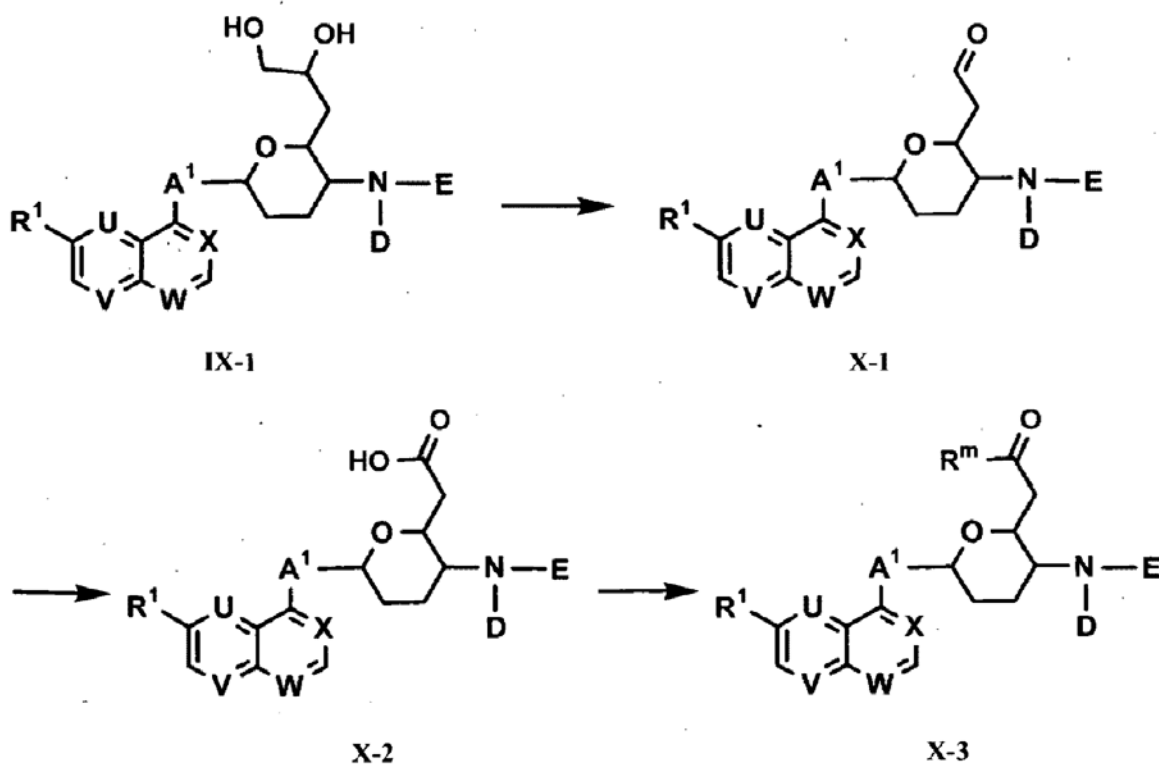
Esquema 8

En el Esquema 8, E es un grupo protector y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, A<sup>1</sup>, D, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido en la fórmula I.

5 Como se ilustra en el Esquema 8, el 1,2-diol **IX-1** puede transformarse en el epóxido **IX-2** correspondiente usando varias estrategias. El alcohol primario se transforma selectivamente en un grupo saliente, tal como metanosulfoniloxi o para-toluenosulfoniloxi, por tratamiento con MsCl o TsCl en presencia de una base orgánica, tal como TEA o piridina a una temperatura que varía entre -78 °C y 0 °C, más preferentemente a una temperatura que varía entre -30 °C y -10 °C. Los derivados de metano- o tolueno-sulfoniloxi resultante se transforman en los epóxidos deseados **IX-2** por tratamiento con una base inorgánica, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente, tal como MeOH o EtOH. Como  
10 alternativa, los dioles se transforman en los epóxidos correspondientes usando la metodología desarrollada por Sharpless e indicada en Tetrahedron (1992), 48, 10515.

La reacción entre el epóxido **IX-2** y una amina primaria (R<sup>7</sup> ≠ H) o secundaria (R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> ≠ H) adecuadas, o una anilina puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis, tal como perclorato de litio o una sal de bismuto en un disolvente orgánico, tal como DMF, EtOH o MeCN a una temperatura que varía entre 20 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura en la proximidad de 80 °C, para dar el amino-alcohol **IX-3**. La eliminación del grupo protector (E) puede llevarse a cabo usando uno de los procedimientos que se ha mencionado anteriormente para dar un compuesto de fórmula I o I<sub>p</sub>.  
15

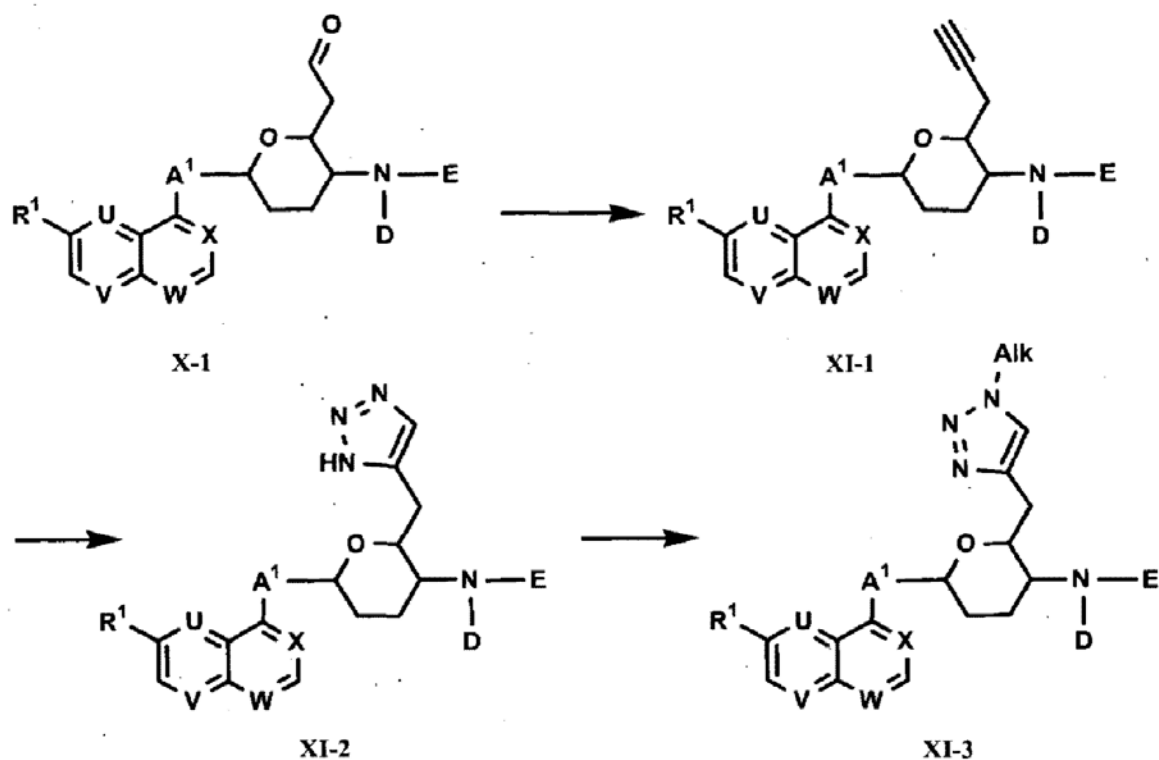




Esquema 9

En el Esquema 9, E es un grupo protector, R<sup>m</sup> es NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, NHOR<sup>k</sup> o NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> (siendo R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>k</sup> y NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> como se han definido en la Tabla 3) y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, A<sup>1</sup> y D son como se han definido en la fórmula I.

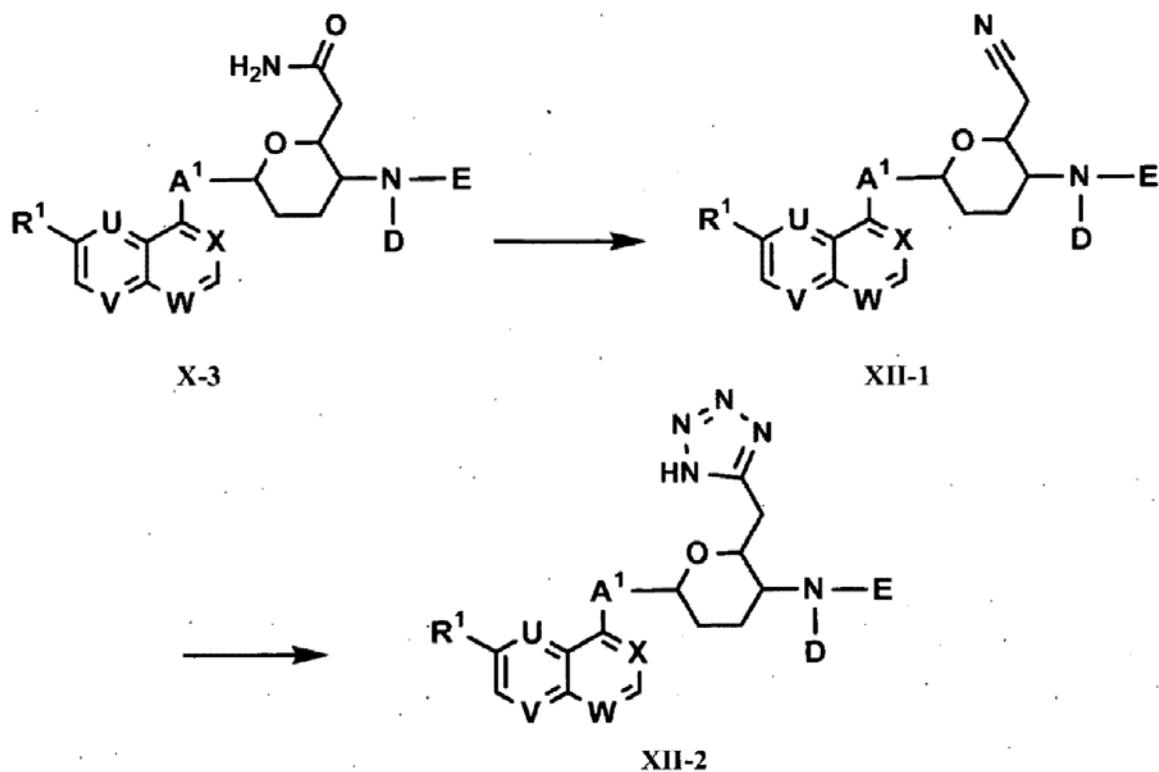
- 5 Como se ilustra en el Esquema 9, el 1,2-diol **IX-1** puede transformarse en el aldehído **X-1** por tratamiento con NaIO<sub>4</sub> en acetona ac. La oxidación adicional del aldehído para dar el ácido **X-2** normalmente se realiza usando KMnO<sub>4</sub> en acetona ac. o clorito sódico en un disolvente alcohol ac., tal como 2-propanol o 2-metil-2-propanol. Las amidas primarias **X-3** (R<sup>m</sup> = NH<sub>2</sub>) pueden obtenerse a partir de una forma activada del ácido **X-2** usando uno de los procedimientos que se han mencionado anteriormente. Los ácidos **X-2** también pueden transformarse en los ácidos hidroxámicos **X-3** (R<sup>m</sup> = NHOH) o derivados de los mismos (R<sup>m</sup> = NHOR<sup>k</sup>) por tratamiento con hidroxilamina o una hidroxilamina sustituida O-sustituida en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU, EDC o DCC. Los reactivos de hidroxilamina O-protegida, tales como O-(tetrahidropiran-2-il)hidroxilamina, O-bencil-hidroxilamina o O-trimetilsililhidroxilamina pueden usarse como sustitutos de hidroxilamina. En cualquiera de los casos, se requiere una etapa de desprotección apropiada para liberar el ácido hidroxámico. Las amidas sustituidas **X-3** (R<sup>m</sup> ≠ NH<sub>2</sub>, R<sup>m</sup> ≠ NHOH) también pueden obtenerse usando la misma estrategia usando una diversidad de aminas o anilinas primarias o secundarias y un reactivo de acoplamiento. En los casos particulares en los que R<sup>m</sup> es NHR<sup>g</sup> y R<sup>g</sup> es [hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)], el grupo hidroxilo del grupo [hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)] está protegido (por ejemplo por un grupo sililo, tal como TMS o TBDMS) antes de la reacción de acoplamiento y posteriormente se elimina. La eliminación del grupo protector (E) puede llevarse a cabo como es habitual.
- 10
- 15



Esquema 10

En el Esquema 10, E es un grupo protector, Alk es alquilo y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, A<sup>1</sup> y D son como se han definido en la fórmula I.

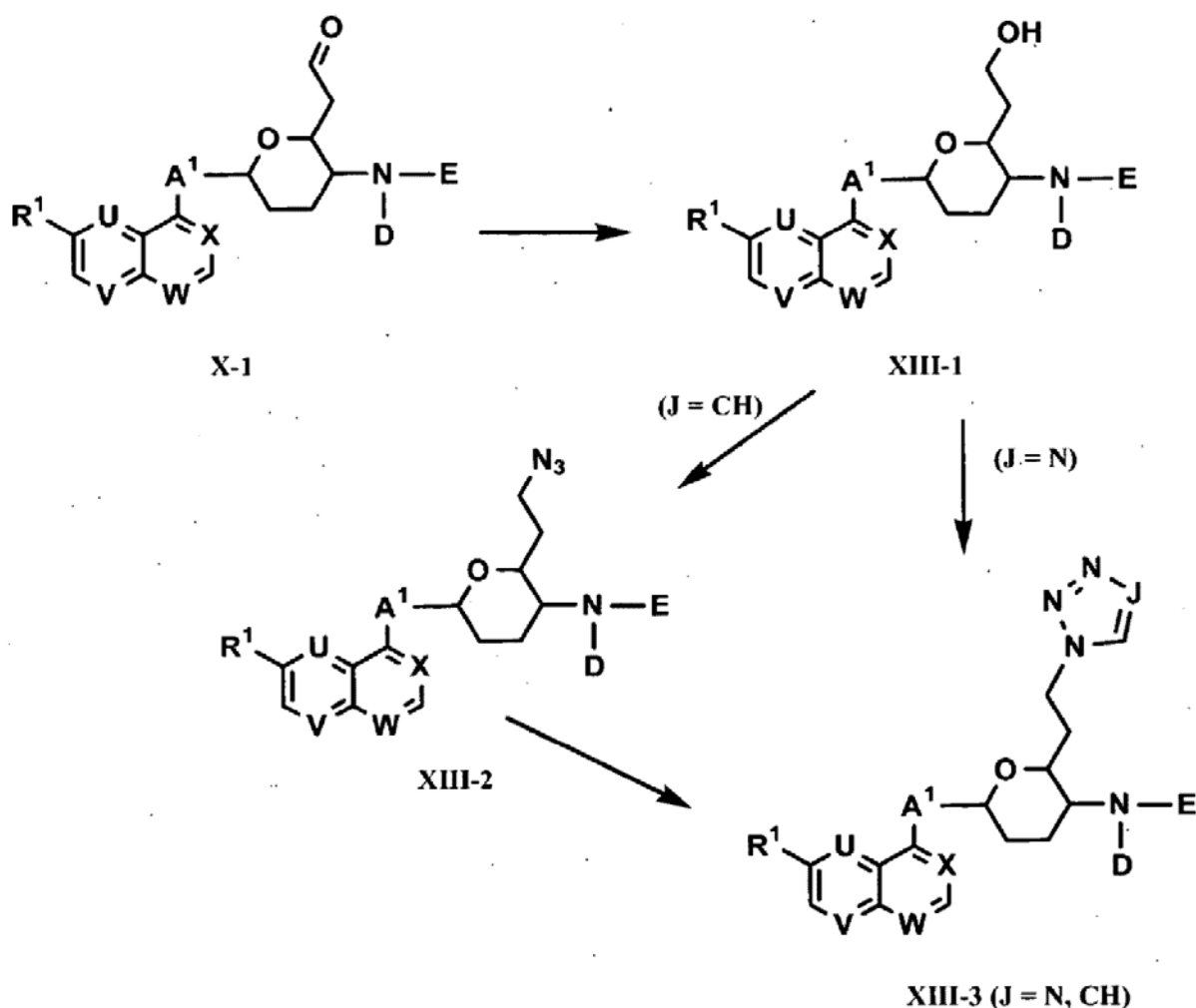
- 5 Como se ilustra en el Esquema 10, el aldehído **X-1** puede transformarse en el alquino correspondiente **XI-1** usando uno de los procedimientos que se han indicado anteriormente. El alquino conduce al 1,2,3-triazol correspondiente **XI-2** a través de una cicloadición dipolar usando NaN<sub>3</sub> en un disolvente aprótico, tal como acetona a una temperatura que varía entre 20 °C y 60 °C. El derivado **XI-2** puede transformarse adicionalmente en **XI-3** mediante alquilación del triazol usando un agente de alquilación Alk-LG adecuado (Alk = alquilo y LG = Br, I). En cualquiera de los casos, la eliminación del grupo protector (E) puede llevarse a cabo usando uno de los procedimientos que se ha mencionado anteriormente.
- 10



Esquema 11

En el Esquema 11, E es un grupo protector y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, A<sup>1</sup> y D son como se han definido en la fórmula I.

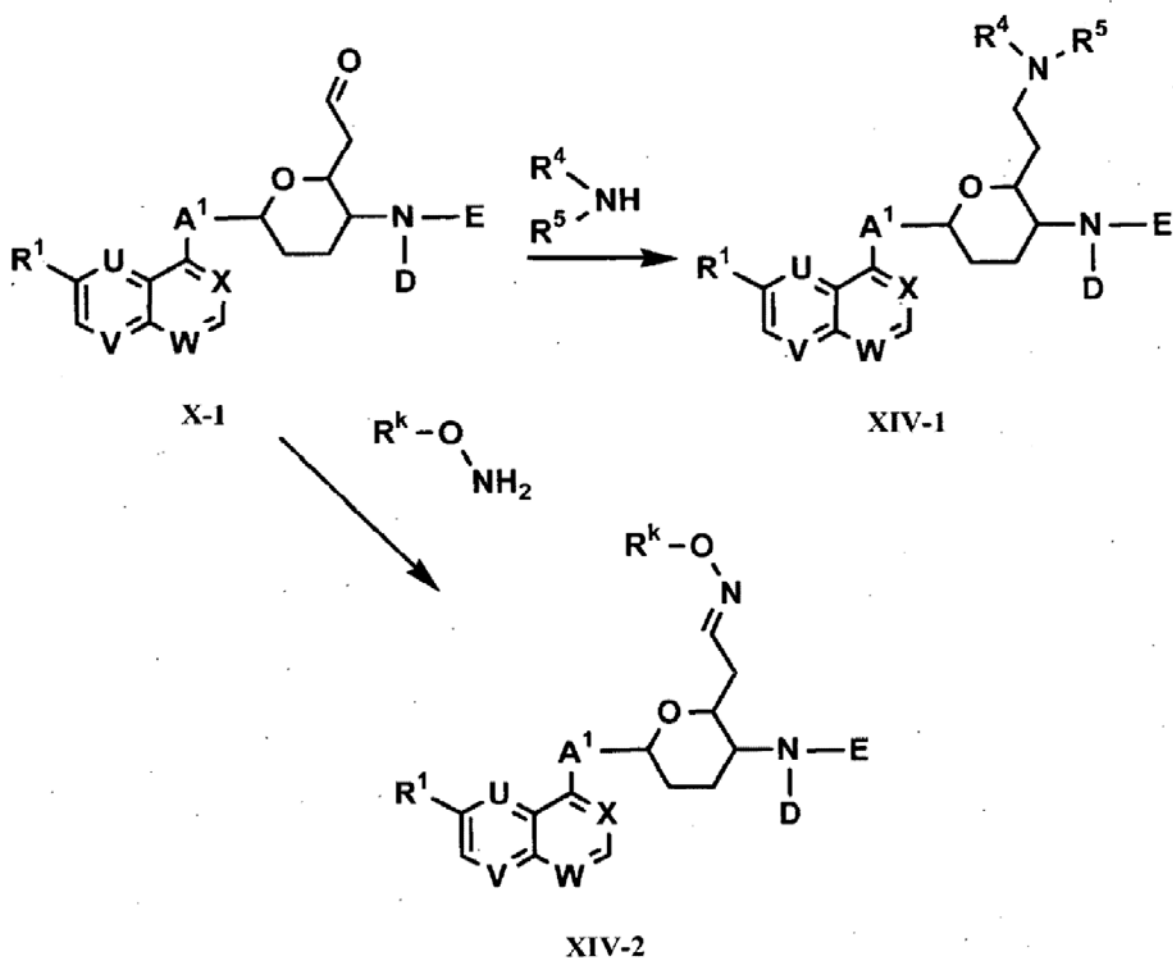
- 5 Como se ilustra en el Esquema 11, la amida **X-3** (R<sup>m</sup> = NH<sub>2</sub>) puede deshidratarse para dar el nitrilo correspondiente **XII-1**. Se conocen una amplia gama de condiciones, tales como el tratamiento de la amida con cloruro de pivaloilo, o TsCl o anhídrido acético en presencia de una base, tal como piridina. Después, el nitrilo puede transformarse en el 1,2,3,4-tetrazol **XII-2** usando NaN<sub>3</sub> en un disolvente aprótico, tal como tolueno o DMF a una temperatura que varía entre 20 °C y reflujo, en presencia de clorhidrato de TEA como se describe en Eur. J. Org. Chem. (2005), 326-333 o NH<sub>4</sub>Cl. La eliminación del grupo protector (E) puede conseguirse usando uno de los procedimientos que se ha
- 10 mencionado anteriormente.



Esquema 12

En el Esquema 12, E es un grupo protector, J es N o CH y U, V, W, X, R<sup>1</sup>, A<sup>1</sup> y D son como se han definido en la fórmula I.

- 5 Como se ilustra en el Esquema 12, los aldehídos **X-1** pueden reducirse para dar los alcoholes correspondientes **XIII-1** usando una diversidad de agentes reductores como se recopiló por Barda, D.A. en Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Ed.: Paquette, L.A., Wiley, Nueva York (1995), pág. 616. La función alcohol de **XIII-1** se transforma adicionalmente en un grupo saliente, tal como metanosulfoniloxi o para-toluenosulfoniloxi, por tratamiento con MsCl o TsCl en presencia de una base orgánica, tal como TEA o piridina a una temperatura que varía entre -78 °C y 0 °C, más preferentemente a una temperatura que varía entre -30 °C y -10 °C en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF o DCM. Los derivados de metano- o tolueno-sulfoniloxi resultantes se transforman en los tetrazoles correspondientes **XIII-3** ( $J = N$ ) mediante una sustitución nucleófila con tetrazol en presencia de una base. Los derivados de metano- o tolueno-sulfoniloxi resultantes también pueden transformarse en azidas **XIII-2** por tratamiento con NaN<sub>3</sub> en un disolvente polar, tal como DMF o DMSO a una temperatura que varía entre 60 y 80 °C.
- 10 Una cicloadición dipolar entre la azida **XIII-2** y acetileno o un suplente sintético, tal como un 2,5-norbornadieno, en un disolvente, tal como dioxano o tolueno en condiciones de reflujo da lugar a triazoles no sustituidos **XIII-3** ( $J = CH$ ). La eliminación del grupo protector (E) puede llevarse a cabo usando uno de los procedimientos que se ha mencionado anteriormente.
- 15



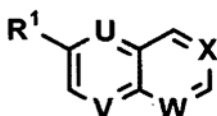
Esquema 13

En el Esquema 13, E es un grupo protector,  $R^k$  es H o alquilmetilo ( $C_2-C_4$ ), y U, V, W, X,  $R^1$ ,  $A^1$ , D,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido en la fórmula I.

- 5 Como se ilustra en el Esquema 13, los aldehídos **X-1** también pueden convertirse en las aminas **XIV-1** usando aminas de fórmula  $NHR^4R^5$  y empleando uno de los procedimientos de aminación reductora que se han descrito anteriormente. Como alternativa, dichos derivados de amina **XIV-1** también pueden obtenerse por desplazamiento nucleófilo de los derivados de metano- o tolueno-sulfonilo resultantes del alcohol **XIII-1** con los mismos reactivos. Los derivados de oxima **XIV-2** se obtienen normalmente haciendo reaccionar los aldehídos **X-1** con hidroxilamina ( $R^k = H$ ) o hidroxilaminas sustituidas ( $R^k \neq H$ ). La eliminación del grupo protector (E) puede llevarse a cabo usando uno de los procedimientos que se ha mencionado anteriormente.
- 10

Los aldehídos **VI-1** pueden prepararse siguiendo los procedimientos bibliográficos o a partir de los derivados correspondientes **II-1** ( $L^1 = Br$ ) son después del tratamiento con un alquil litio, tal como n-BuLi a una temperatura que varía entre  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  y  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , y la inactivación posterior de la especie de litio con DMF como se describe en J. Org. Chem. (1980), 45, 1514. En el caso particular en el que  $U = V = CH$ ,  $W = N$  y  $X = CF$ , los aldehídos **VI-1** pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula

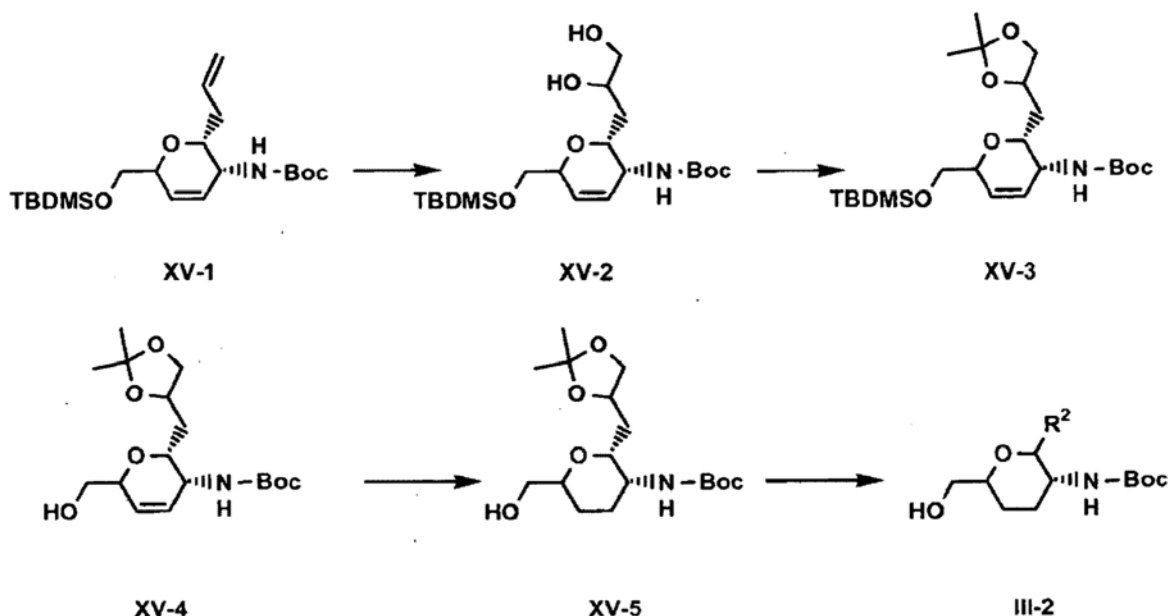
15



en la que  $U = V = CH$ ,  $W = N$  y  $X = CF$  y  $R^1$  es como se ha definido en la fórmula **VI-1** con un alquil litio, tal como n-BuLi, y la inactivación posterior de la especie de litio con DMF. Una ruta alternativa para generar el aldehído **VI-1** consiste en hacer reaccionar el derivado ( $L = OTf$ , Br o Cl) con ácido trans-fenilvinil borónico en condiciones de acoplamiento de Miyaura-Suzuki típicas (véase Synth. Commun. (1981), 11, 513) o con vinil tributilestannano en

20

condiciones de acoplamiento de Stille típicas, empleando una sal de paladio, una base inorgánica, tal como  $K_2CO_3$  o  $Na_2CO_3$ , en un disolvente ac., tal como una mezcla de dioxano-agua a una temperatura que varía entre 20 °C y 100 °C. El alqueno correspondiente puede transformarse directamente en el aldehído **VI-1** por ozonólisis (corriente de  $O_3$  y después inactivarse con dimetilsulfuro o  $PPh_3$ ) o mediante una escisión peryódica del intermedio diol usando  $NaIO_4$  en acetona ac. El diol se obtiene usando una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio en presencia de un co-oxidante, tal como NMO en un disolvente ac., tal como una mezcla de acetona-agua o DCM-agua (véase Cha, J.K. Chem. Rev. (1995), 95, 1761-1795).



Los derivados de tetrahidropirano **III-2** requeridos usados para acceder a los compuestos **I-2**, **II-2**, **V-1**, **VI-2** se obtuvieron a partir del compuesto **XV-1** (Esquema 14) (véase Eur. J. Org. Chem. (2003), 2418-2427). En una serie de reacciones, el compuesto **XV-1** se dihidroxiló usando los procedimientos que se han mencionado anteriormente para dar el diol **XV-2**. Después, el diol resultante se hace reaccionar con acetona, acetonadimetilacetal o 2-metoxipropeno en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como PTSA en un disolvente, tal como DCM o THF para producir un compuesto de fórmula **XV-3**. El grupo protector de sililo de los compuestos **XV-3** se retira usando los procedimientos enumerados en la bibliografía de referencia, tal como P.J. Kocienski, "Protecting Groups", Thieme (1994). Finalmente, el doble enlace se hidrogena sobre Pd/C como se ha mencionado anteriormente. Después, el compuesto **XV-5** puede convertirse en el compuesto **III-2** usando reacciones similares a las que se han descrito previamente o se conocen por un experto en la técnica.

## 20 Ejemplos

Todas las temperaturas se indican en °C. Todos los estudios por HPLC analítica y preparativa en fases no quirales se realizan usando columnas basadas en RP-C18.

### Preparación A: 3-metoxi-quinolina-5-carbaldehído:

#### A.i. 3,5-dibromoquinolina:

A  $H_2SO_4$  concentrado (130 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C, durante 80 min, 3-bromoquinolina (50 g) a una velocidad que permitía que la temperatura interna se mantuviera entre 0 °C y 10 °C. Después de que se completara la adición, se añadió en porciones NBS (48 g) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo (2 l) y el sólido resultante se disolvió en DCM (600 ml). La fase ac. se extrajo adicionalmente con DCM (600 ml), los extractos combinados se lavaron con NaOH 1 M (300 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió sobre  $SiO_2$  y la dispersión resultante se cargó sobre la parte superior de una columna y se eluyó con DCM-Hex (1-1, 31), después DCM (3 l) y finalmente DCM-éter (1-1, 21). El compuesto del título se recuperó de la última fracción después de la evaporación, dando 40 g de un sólido de color blanco.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 7,5, 8,5 Hz, 1H).

A.ii. 5-bromo-3-metoxiquinolina:

A una mezcla de metóxido sódico (14,5 g) en DMPU (350 ml) calentada a 125°C, se le añadió en una porción el intermedio A.i (34,5 g). Después, la reacción se calentó a la misma temperatura durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió sobre hielo (300 g). Después de que el hielo se fundiera, el sólido se retiró por filtración y se secó al vacío. El filtrado se extrajo con éter (4 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (4-1 de Hex-AE), proporcionando un material que se combinó con el sólido. El material se disolvió en DCM y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la evaporación, el sólido se secó adicionalmente a AV, proporcionando el compuesto del título (24,5 g) en forma de un sólido de color beige.

5  
10  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 7,5, 8,3 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H). EM (IEN, m/z): 239,7 [M+H+].

A. iii. *3-metoxi-quinolina-S-carbaldehído:*

A una solución del intermedio A.ii (10 g) en THF (250 ml) enfriada a -78 °C, se le añadió n-BuLi (22 ml). Después de 15 min, se añadió rápidamente una solución de DMF (10 ml) en éter (20 ml). La solución se agitó 15 min y se añadió EtOH (5 ml) seguido de NaHSO<sub>4</sub> 1 M (40 ml). Después del calentamiento a ta, la fase orgánica se diluyó con AE (100 ml). Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez con AE (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1-2 de AE-Hex y después 1-1), proporcionando el compuesto del título (4,75 g) en forma de un sólido de color amarillento.

15  
20  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,32 (s, 1H); 9,02 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 8,75 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 7,1, 8,3 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H). EM (IEN, m/z): 187,9 [M+H+].

**Preparación B: 6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído:**

B.i. *2-metoxi-8-estiril-[1,5]naftiridina:*

Se introdujeron 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,5 g, 4,86 mmol), ácido trans-fenilvinil borónico (0,8 g, 5,35 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,9 g, 6,32 mmol) en un matraz de dos bocas. La atmósfera se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron dioxano (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,28 g, 0,24 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con AE (10 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (2 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1-1 de Hex-AE), proporcionando el alqueno del título (1,26 g, 4,8 mmol) en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo.

25  
30  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,77 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 16,7 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 16,7 Hz, 1H); 7,74 (m, 2H); 7,40-7,34 (m, 3H); 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,12 (s, 3H).

B.ii. *1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-fenil-etano-1,2-diol:*

A una mezcla del intermedio B.i (1,26 g, 4,8 mmol) en 2-metil-2-propanol (24 ml) y agua (24 ml) se le añadieron metanosulfonamida (0,52 g) y AD mix β® (7 g). La mezcla se agitó a ta durante 12 h. Se añadió cuidadosamente bisulfito sódico (7,5 g) y la agitación continuó durante 20 min. Las dos fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo con AE (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en Hex-AE (1-3, 30 ml), el sólido resultante se retiró por filtración y se secó al vacío, proporcionando el diol del título (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, m/z): 297,1 [M+H+].

35  
40

B.iii. *6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído:*

A una solución del intermedio B.ii (1,3 g, 4,4 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió una solución de NaIO<sub>a</sub> (2,35 g, 10,96 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se suspendió de nuevo en agua (100 ml), éter (10 ml) y Hex (100 ml). La suspensión se agitó a ta durante 15 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y Hex. Después del secado, el aldehído del título (0,42 g) se recuperó en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,25 (s, 1H); 9,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,11 (s, 3H).

45

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

C.i. *(E)-éster etílico del ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico:*

A una suspensión enfriada con hielo de NaH (1,13 g, 60% en dispersión de aceite, 28,2 mmol) en THF (32 ml) se le añadió trietilfosfonoacetato (5,6 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Se añadió gota a gota 2,5-difluoro-benzaldehído (3,34 g, 23,5 mmol). Después de 30 min, se añadió NaHSO<sub>4</sub> ac. al 10% (100 ml) y la mezcla se diluyó con AE (150 ml). Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces con AE (2 x 100

50

ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  (19-1 de Hex-AE), proporcionando el éster insaturado del título (5,0 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,76 (dd,  $J = 1, 16,1$  Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 7,13-7,03 (m, 2H); 16,1 Hz, 1H); 4,29 (c,  $J = 7,1$  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 intermedio C.i (5,0 g, 23,5 mmol) en éter (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió una solución de DIBAH (1 M en Hex, 60 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. Se añadió agua (6 ml) y la mezcla se agitó 30 min. El sólido se retiró por filtración y se lavó vigorosamente con éter. El filtrado se concentró a sequedad, proporcionando el alcohol del título (4,0 g, rendimiento del 98%) en forma de un aceite incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 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 (d a,  $J = 5,3$  Hz, 2H); 1,63 (s, 1H).

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

15 A una solución del intermedio C.ii (1,70 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió a ta una solución de peryodinano de Dess-Martin (15% en peso en DCM, 20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Después de la concentración a sequedad, el residuo se sometió a cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  (9-1 de Hex-AE), proporcionando el aldehído del título (1,06 g, rendimiento del 63%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO): 9,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 1H); 7,79 (dd solapado,  $J = 1,4, 16,0$  Hz, 1H); 7,46-7,37 (m, 2H); 6,67 (dd,  $J = 7,6, 16,0$  Hz, 1H).

#### Preparación D: 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído:

D.i. trans-7-fluoro-2-metoxi-8-estiril-[1,5]naftiridina:

25 Se introdujeron 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (preparada como en el documento WO 2004/058144; 7 g, 27,2 mmol), ácido trans-fenilvinil borónico (4,23 g, 1,05 equiv.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,9 g) en un matraz de dos bocas. La atmósfera se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron dioxano (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,56 g, 5% en mol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con AE (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (2-1 de Hept-AE), proporcionando el compuesto del título (7,2 g, rendimiento del 94%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, m/z): 281,0 [M+H+].

30

D. ii. 1-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-fenil-etano-1,2-diol:

35 El diol del título (7,6 g, rendimiento del 94%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco, partiendo del intermedio D.i (7,2 g, 8,9 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 8.i. El compuesto se purificó por cromatografía usando AE como eluyente. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,42 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 8,28 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,24-7,15 (m, 4H); 7,08 (m, 2H); 6,70 (s a, 1H); 5,28 (s a, 1H); 5,10 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 4,11 (s, 3H); 3,85 (s a, 1H).

D. iii. 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído:

40 A una solución del intermedio D.ii (7,6 g, 23,95 mmol) en acetona (150 ml) se le añadió una solución de  $\text{NaIO}_4$  (12,8 g) en agua (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (500 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó vigorosamente con agua, se recogió y se secó a AV, proporcionando el aldehído del título (4,0 g) en forma de un sólido de color beige claro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 11,08 (s, 1H); 9,01 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 8,41 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,37 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 4,09 (s, 3H). EM (IEN, m/z): 206,9 [M+H+].

#### Ejemplo 1: (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida:

45 l.i. éster terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-((2RS)-1,3-dihidroxi-propil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]-carbámico:

50 A una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2R,3R,6S)-[2-alil-6-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]-carbámico (obtenido como se describe en Eur. J. Org. Chem. (2003), 2418-2427; 60,7 g; 158,2 mmol) en 2-metil-2-propanol (750 ml) y agua (750 ml) se le añadieron ferricianuro potásico (182,4 g, 553,8 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (65,8 g, 476,0 mmol),  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (1,12 g, 1,4 mmol) y osmiato potásico dihidrato (0,118 g). La mezcla de reacción se agitó mecánicamente a ta durante 24 h. Se añadió lentamente bisulfito sódico (316 g). Las dos fases se decantaron



y la fase ac. se extrajo una vez más con AE (500 ml). Los extractos org. combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se filtró a través de una capa de sílice (1-4 de Hex-AE), proporcionando el diol del título en forma de un aceite de color amarillo (61,0 g, 146,0 mmol). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 418,0 [M+H+].

- 5 I.ii. éster *terc-butílico del ácido [(2R,3R,6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-hidroxi-metil-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

10 A una mezcla del intermedio I.i (61 g, 146,0 mmol) en THF (710 ml) se le añadieron PTSA (1,38 g, 7,3 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (54,0 ml, 439,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. Se añadió TBAF (1 M en THF, 230 ml). La reacción continuó durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (1-4 de Hex-AE), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso (44,7 g, 130,1 mmol). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 344,2 [M+H+].

I.iii. éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-1-((4RS)-1,1-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-hidroxi-metil-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

15 A una solución del intermedio I.ii (19,7 g, 57,3 mmol) en AE (230 ml) se le añadió óxido de platino (0,7 g). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4-1 de AE-Hex a 1-0), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,43 g). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 346,1 [M+H+].

- 20 I.iv. éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-2-((4R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(1-fenil-1H-tetrazol-5-ilsulfanilmetil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

25 A una solución enfriada con hielo del intermedio I.iii (19,4 g, 56,1 mmol) en THF (500 ml) se le añadieron PPh<sub>3</sub> (29 g), feniltetrazol tiol (14 g) y, gota a gota, DIAD (16,7 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1-3 a 1-0 de AE-Hex), proporcionando el sulfuro del título en forma de un sólido incoloro (28,85 g, rendimiento del 99%). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 506,0 [M+H+].

I.v. éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

30 A una solución del intermedio I.iv (28,4 g) en EtOH (240 ml) y THF (240 ml) se le añadieron molibdato de amonio heptahidrato (17,73 g) y peróxido de hidrógeno ac. al 50% (82,5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. Al residuo ac. se le añadió AE (150 ml) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo tres veces con AE (150 ml). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (19-1 a 9-1 de DCM-MeOH), proporcionando en primer lugar la sulfona deseada en forma de un aceite espeso incoloro (4,9 g), y después éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico* en forma de una espuma de color blanco (9,4 g). El último se recogió en THF (90 ml). A la solución en agitación se le añadieron PTSA (0,187 g) y 2,2-dimetoxipropano (6,95 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h 30. Se añadieron agua (8 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. (10 ml) antes de la concentración a sequedad. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y AE (100 ml) y las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a AV, proporcionando más cantidad de la sulfona del título (9,94 g). EM (IEN, m/z): 538,0 [M+H+].

I.vi. éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[(E)-2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-vinil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

45 A una solución del intermedio I.v. (1,99 g, 3,70 mmol) y 3-metoxi-quinolina-5-carbaldehído (véase la Preparación A; 0,67 g, 3,58 mmol) en 1,2-DME (25 ml) enfriada a -60 °C se le añadió gota a gota durante 15 min una solución de KHMDS (11,1 ml, 0,5 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 30 min y después se dejó calentar hasta 0 °C durante 1 h. Se añadieron agua (30 ml) y AE (40 ml). Las fases se separaron. La fase ac. se extrajo tres veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1-1 de AE-Hex), proporcionando el compuesto del título (1,07 g, 2,14 mmol) en forma de una espuma de color blanco. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 499,2 [M+H+]

1.vii. éster *terc-butílico del ácido [(2R, 3R, 6R)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:*

55 A una solución del intermedio 1.vi (1,07 g, 2,14 mmol) en AE (35 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,23 g). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración. El

filtrado se evaporó a presión reducida y se secó adicionalmente a AV, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,03 g, 2,05 mmol). EM (IEN, m/z): 501,1 [M+H+].

1.viii. 3-(2RS)-{(2R, 3R, 6R)-3-Amino-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-2il}-propano-1,2-diol:

5 Una solución del intermedio 1.vii (1,03 g) en TFA (21 ml) se agitó durante 10 min. Se añadió agua (7 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se basificó con NaOH ac. 1 M. Se añadió 9-1 de DCM-MeOH y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo seis veces con 9-1 de DCM-MeOH y los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto del título (espuma de color blanco; 0,69 g; 1,91 mmol) se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) principales señales δ: 8,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,79 (m, 1H); 3,63 (m, 2H); 3,47 (m, 1H); 3,14 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,25-2,05 (m, 5H); 2,03-1,87 (m, 3H); 1,85-1,67 (m, 3H); 1,59 (m, 1H); 1,23 (m, 1H). EM (IEN, m/z): 361,1 [M+H+].

1.ix. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-{(2R, 3R, 6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida:

15 A una solución del intermedio 1.viii (0,360 g, 1 mmol) y ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico (0,203 g, 1,1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron DIPEA (0,514 ml, 3 mmol) y HATU (0,456 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 9-1 de DCM-MeOH. La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase ac. se extrajo dos veces con 9-1 de DCM-MeOH y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (19-1 de DCM-MeOH, NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% con respecto a NH<sub>4</sub>OH ac. al 9-11%), proporcionando un sólido de color pardo-naranja (0,331 g, rendimiento del 62%). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) principales señales δ: 8,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,87-7,79 (m, 2H); 7,56-7,50 (m, 4H); 7,40-7,27 (m, 2H); 7,02 (dd, J = 5,1, 15,9 Hz, 1H); 4,58 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,06 (m solapado, 2H); 4,02 (s solapado, 3H); 3,86-3,76 (m, 2H); 3,45-3,24 (m solapado, 2H); 3,09-2,99 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,00 (m, 3H); 1,67 (m, 2H); 1,37 (m, 1H); 1,21 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 527,0 [M+H+]

**Ejemplo 2: {(2R,3R,6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico:**

30 Partiendo del intermedio 1.viii (0,270 g, 0,75 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico (0,174 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,187 g, 0,32 mmol) se obtuvo en forma de una espuma de color pardo pálido-naranja de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.ix. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) principales señales δ: 11,29 (s, 1H); 8,69 (dd, J = 1,7, 2,7 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,88-7,79 (m, 2H); 7,66 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H); 7,51 (m, 1H); 4,64 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,08 (m solapado, 1H); 4,03 (s solapado, 3H); 3,95 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H); 3,39-3,25 (m solapado, 4H); 3,07 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 1,98 (m, 2H); 1,83-1,58 (m, 3H); 1,27 (m, 1H); 1,20 (m, 1H). EM (IEN, m/z): 553,0 [M+H+].

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

40 A una solución del intermedio 1.viii (0,18 g, 0,5 mmol) en MeOH (2 ml) y 1,2-DCE (7 ml) se le añadieron 3 Å de tamices moleculares (2,9 g) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,107 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,18 g, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre hidromatrix<sup>®</sup> (tratada con NaHCO<sub>3</sub> sat.) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (19-1 de DCM-MeOH con respecto a NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%, y después 9-1 de NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%), proporcionando el compuesto del título (0,176 g, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) principales señales δ: 10,92 (s, 1H); 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,53-7,43 (m, 2H); 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,69 (s a, 1H); 4,53 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,75 (s solapado, 2H); 3,66 (m solapado, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,45-3,29 (m solapado, 2H); 3,02 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,05-1,97 (m, 2H); 1,79-1,74 (m, 5H); 1,57-1,50 (m, 1H); 1,40-1,32 (m, 1H). EM (IEN, m/z): 539,1 [M+H+].

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

4.i. éster terc-butílico del ácido {(2R, 3R, 6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-trans-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

Partiendo de 6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído (véase la Preparación B; 1,7 g, 9,03 mmol) y el intermedio 1.v (4 g, 7,45 mmol), el alqueno del título (2,8 g, rendimiento del 62%) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.v. El compuesto se purificó por cromatografía usando 1-1 de Hex-AE y después 1-4 en forma de eluyentes. EM (IEN, m/z): 500,4 [M+H+].

5 4.ii. (2RS)-3-((2R,3R,6R)-3-amino-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:

Este compuesto (1,30 g, rendimiento del 94%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco partiendo del intermedio 4.i (1,98 g, 3,98 mmol) usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, etapas 1.vii y 1.viii. EM (IEN, m/z): 362,1 [M+H+].

10 4.iii. 6-((2R, 3R, 6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 4.ii (0,644 g, 1,78 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,380 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,583 g, rendimiento del 60%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 3, RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 10,93 (s, 1H); 8,69 (dd, J = 1,1, 4,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 4,4 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,65-4,46 (m, 2H); 4,20-4,05 (m solapado, 1H), 4,05 (s solapado, 3H); 3,70 (s solapado, 2H); 3,70-3,56 (m solapado, 2H); 3,56 (s solapado, 2H); 3,41-3,19 (m solapado, 3H); 3,17-3,07 (m, 1H); 2,74 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,92-1,70 (m, 5H); 1,51 (m, 1H); 1,37 (m, 1H); 1,25 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 540,0 [M+H+].

20 **Ejemplo 5: (2RS)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:**

Partiendo del intermedio 4.ii (0,470 g, 1,3 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (véase la Preparación C; 0,240 g; 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,450 g, rendimiento del 67%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 3.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 8,69 (dd, J = 1,1, 4,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,58-7,48 (m, . 2H); 7,31-7,22 (m, 2H); 7,18-7,10 (m, 1H); 6,62 (t, J = 16,1 Hz, 1H); 6,52 (m, 1H); 4,73 (s a, 1H); 4,55-4,44 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,69-3,58 (m, 2H); 3,38 (m solapado, 2H); 3,28 (m solapado, 2H); 3,12 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 1,99-1,72 (m, 6H); 1,54-1,23 (m, 3H). EM (IEN, m/z): 514,0 [M+H+].

30 **Ejemplo 6: Diclorhidrato de 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida:**

30 6.i. éster terc-butílico del ácido [(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-((2R, 3R, 6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

35 A una solución del compuesto del Ejemplo 5 (0,73 g, 1,42 mmol) en dioxano (6,5 ml) y agua (0,9 ml) se le añadió NaOH 1 M (1,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió Boc<sub>2</sub>O (0,465 g, 2,13 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadieron NaOH 1 M (0,5 ml) y Boc<sub>2</sub>O (0,465 g, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h. Se añadió AE y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo dos veces con AE y las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (19-1 a 9-1 de DCM-MeOH), proporcionando el compuesto del título (0,65 g, rendimiento del 74%) en forma de una espuma de color blanco. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) principales señales δ: 8,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 8,30 (dd, J = 6,3, 9,0 Hz, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,14 (d solapado, J = 9,1 Hz, 1H); 7,09 (m solapado, 1H); 7,01-6,93 (m, 1H); 6,90-6,84 (m, 1H); 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,24 (m, 1H); 4,35-4,20 (m, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,96-3,89 (m, 1H); 3,83 (dd, J = 5,2, 16,9 Hz, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,26-3,14 (m, 3H); 2,27-2,20 (m a, 2H); 2,10-1,84 (m, 6H); 1,47 (s solapado, 9H); 1,46 (m solapado, 1H). EM (IEN, m/z): 614,1 [M+H+].

45 6.ii. éster terc-butílico del ácido [(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-((2R,3R,6R)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-(2-oxo-etil)-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

50 A una solución del intermedio 6.i (0,645 g, 1,05 mmol) en acetona (5,7 ml) se le añadió a ta una solución de NaIO<sub>4</sub> (0,562 g, 2,63 mmol) en agua (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (97-3 a 19-1 de DCM-MeOH), proporcionando el aldehído deseado (0,557 g, rendimiento del 91%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,75 (m, 1H); 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 7,14 (d solapado, J = 9,1 Hz, 1H); 7,08 (m solapado, 1H); 7,02-6,95 (m, 1H); 6,92-6,85 (m, 1H); 6,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,22 (td, J = 5,2, 15,8 Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,76 (dd, J = 4,5, 16,8 Hz, 1H); 3,66-3,58 (m,

1H); 3,31-3,21 (m, 1H); 3,14-3,04 (m, 1H); 2,89-2,80 (m, 1H); 2,54 (dd, J = 4,7, 15,3 Hz, 1H); 1,93-1,89 (m, 4H); 1,86-1,79 (m, 1H); 1,48 (s solapado, 9H); 1,47 (m solapado, 2H). EM (IEN, m/z): 582,0 [M+H+].

6.iii. ácido *{(2R,3R,6R)-3-{terc-butoxicarbonil-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amino}-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-acético:*

5 A una solución del intermedio 6.ii (0,557 g, 0,96 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) y 2-metil-2-buteno (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de clorito sódico (0,805 g, 8,90 mmol) y fosfato diácido sódico (0,807 g, 5,17 mmol) en agua (8 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua y pH se ajustó a 3. La mezcla ac. se extrajo tres veces con DCM-MeOH (9-1, 3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a AV, dando el ácido del título (0,58 g, rendimiento del 99%) en forma de una espuma incolora. El compuesto se purificó por trituración en éter.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,27 (m solapado, 1H); 7,12-6,86 (m, 4H); 6,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,27 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,30-4,07 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,85-3,70 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 2,79 (m, 1H); 2,49 (dd, J = 3,7, 14,2 Hz, 1H); 1,94-1,90 (m, 3H); 1,84-1,77 (m, 3H); 1,52-1,40 (m solapado, 3H); 1,27 (s, 9H). EM (IEN, m/z): 598,1 [M+H+].

6.iv. éster *terc-butílico del ácido [(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-{(2R,3R,6R)-2-hidroxicarbamoilmetil-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico y éster terc-butílico del ácido {(2R,3R,6R)-2-carbamoilmetil-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-carbámico:*

20 A una solución del intermedio 6.iii (0,11 g, 0,19 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadieron DIPEA (0,16 ml, 0,93 mmol) y HATU (0,11 g, 0,28 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,019 g, 0,28 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,019 g, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre agua y 9-1 de DCM-MeOH y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo cinco veces con DCM-MeOH. Las fases org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%), proporcionando la amida del título en forma de un aceite de color amarillo (0,032 g, rendimiento del 29%) y después el ácido hidroxámico del título (0,045 g, rendimiento del 40%).

25 Amida: EM (IEN, m/z): 597,0 [M+H<sup>+</sup>].

Ácido hidroxámico: EM (IEN, m/z): 613,0 [M+H+].

30 6.v. diclorhidrato de *2-{(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2il]-N-hidroxi-acetamida:*

35 A una suspensión de éster terc-butílico del ácido [(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-{(2R,3R,6R)-2-hidroxicarbamoilmetil-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (0,045 g, 0,072 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl anhidro en dioxano (5 N, 1 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad. El sólido residual se diluyó con éter y se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido de esta manera se trituró en éter y se filtró. Después del secado a AV, la sal triclorhidrato (0,033 g, rendimiento del 77%) se recogió en forma de un sólido de color amarillo.

40 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ: 8,78 (s a, 1H); 8,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,18-7,08 (m solapado, 3H); 7,01 (t solapado, J = 16,1 Hz, 1H); 6,37 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,14 (s, 3H); 4,10-3,86 (m, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,13-1,89 (m, 5H); 1,53 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 513,0 [M+H+].

**Ejemplo 7: (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-{(2R,3R,6R)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida:**

45 Partiendo del intermedio 4.ii (0,506 g, 1,4 mmol) y ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico (0,284 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,640 g, rendimiento del 86%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.ix. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 8,71 (dd, J = 1,1, 4,4 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,43-7,28 (m, 3H); 7,02 (t, J = 11,3 Hz, 1H); 4,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,53 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,08 (s solapado, 3H); 4,05 (m solapado, 1H); 3,87-3,61 (m, 2H); 3,29 (m, 3H); 3,16 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,58 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,30-1,14 (m, 3H).

50 Fr = 0,31 (9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%). EM (IEN, m/z): 528,0 [M+H+].

**Ejemplo 8: (2RS)-3-{(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol:**

8.i. *éster terc-butílico del ácido [(2R,3R,6S)-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:*

A una suspensión del intermedio 4.i (1,274 g, 2,55 mmol) y metano sulfonamida (0,291 g, 3,06 mmol) en 2-metil-2-propanol (13 ml), agua (13 ml) y AE (4 ml) se le añadió AD-mix  $\beta$  (4,5 g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Se añadieron metabisulfito sódico (10 g) y AE (50 ml). Las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo dos veces con AE. Las fases org. combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (9-1 de DCM-MeOH), proporcionando el diol deseado (1,2 g) en forma de una espuma de color blanco. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 534,0 [M+H+].

8.ii. *éster terc-butílico del ácido {(2R,3R,6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[(4R,5R)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:*

A una solución enfriada con hielo del intermedio 8.i (1,22 g, 2,30 mmol) en DCM (12 ml) se le añadieron piridina (1,12 ml, 13,80 mmol) y trifosgeno (0,341 g, 1,15 mmol). La reacción se agitó 30 min a 0 °C y después durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y las dos fases se decantaron. La fase org. se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (19-1 de DCM-MeOH), proporcionando el carbonato cíclico del título (1,18 g, rendimiento del 92%) en forma de una espuma de color blanco. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 560,0 [M+H+].

8.iii. *éster terc-butílico del ácido {(2R,3R,6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:*

A una solución del intermedio 8.ii (1,178 g, 2,11 mmol) en AE (80 ml) se le añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% sobre carbono (humectante, 0,443 g) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (9-1 de DCM-MeOH), proporcionando el compuesto del título (0,973 g, rendimiento del 89%) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN, m/z): 518,0 [M+H+].

8.iv. *3-{3-amino-6-[1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio 8.iii (0,97 g, 1,87 mmol), y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii, la amida del título (espuma de color pardo; 0,57 g, rendimiento del 80%) se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) principales señales  $\delta$ : 8,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,57-4,42 (m, 2H); 4,06 (s solapado, 3H); 4,05-3,89 (m solapado, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,59-3,45 (m, 2H); 3,28 (m, 3H); 2,93-2,82 (m, 2H); 1,87-1,69 (m, 1H); 1,62-1,57 (m, 3H); 1,54-1,27 (m, 4H). EM (IEN, m/z): 378,2 [M+H+].

8.v. *(2RS)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-propano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio 8.iv (0,570 g, 1,51 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,279 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,420 g, rendimiento del 52%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) principales señales  $\delta$ : 8,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,32-7,23 (m, 2H); 7,22-7,10 (m, 1H); 6,62 (t solapado, J = 16,3 Hz, 1H); 6,53 (m solapado, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 4,26-4,09 (m, 1H); 4,04 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,40-3,29 (m, 4H); 2,92 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,82-1,68 (m, 4H); 1,62-1,37 (m, 3H). Fr = 0,38 (9-1 de DCM-MeOH con  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. al 1%). EM (IEN, m/z): 529,8.

**Ejemplo 9: (2RS)-3-[(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il]-propano-1,2-diol:**

Partiendo de 6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído (preparado como se ha descrito en el documento WO 2004/035569; 1,8 g, 9,6 mmol) y el intermedio 1.v (5,68 g, 10,57 mmol), el compuesto del título (1,89 g, 3,68 mmol) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.vi, 1.vii y 1.viii seguido del procedimiento del Ejemplo 3. EM (IEN, m/z): 513,0 [M+H+].

**Ejemplo 10: ditrifluoroacetato de {(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetónitrilo:**

10.i. *ácido {(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amino}-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acético:*

Partiendo del compuesto del Ejemplo 9 (1,89 g, 3,68 mmol), el compuesto del título (1,48 g, 2,41 mmol) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando sucesivamente los procedimientos de las etapas 6.i, 6.ii y 6.iii del Ejemplo 6, EM (IEN, m/z): 597,0 [M+H+].

10.ii. éster terc-butílico del ácido *{(2R, 3R, 6R)-2-carbamoilmetil-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil}-carbámico:*

5 A una solución del intermedio 10.i (1,16 g, 1,94 mmol) en THF (13 ml) se le añadieron a 0 °C TEA (0,35 ml, 2,52 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,301 ml, 2,32 mmol). La reacción se agitó 1 h a esta temperatura y se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. (4 ml). La reacción se agitó vigorosamente durante 45 min. Se añadió AE (50 ml). Las dos fases se decantaron y la fase ac. se extrajo una vez con AE (10 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5%), dando la amida del título (0,507 g) en forma de una espuma de color blanquecino. EM (IEN, m/z): 596,0 [M+H+].

10 10.iii. éster terc-butílico del ácido *{(2R,3R,6R)-2-cianometil-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-carbámico:*

15 A una solución de DMSO (0,058 ml, 0,82 mmol) y el intermedio 10.ii (0,245 g, 0,41 mmol) en DCM (1,5 ml) enfiada a -78 °C se le añadieron sucesivamente cloruro de oxalilo (0,049 ml, 0,58 mmol) y TEA (0,172 ml, 1,24 mmol) a intervalos de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y 9-1 de DCM-MeOH (20 ml). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo dos veces con 9-1 de DCM-MeOH. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (97-3 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,3%), dando el nitrilo (0,096 g, rendimiento del 40%) en forma de una goma amarilla. EM (IEN, m/z): 577,9 [M+].

20 10.iv. ditrifluoroacetato de *{(2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il}-acetonitrilo:*

Una solución del intermedio 10.iii (0,005 g, 0,009 mmol) en TFA (0,2 ml) se agitó a ta durante 5 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter. Después de la eliminación de la fase etérea el residuo se secó a AV, proporcionando el compuesto del título (0,006 g, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color amarillento. EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H+].

25 **Ejemplo 11: (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)acrilamida:**

11.i. éster terc-butílico del ácido *{(2R,3R,6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

30 Partiendo de 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído (véase la Preparación D; 3,17 g, 15,37 mmol) y el intermedio 1.v (8,98 g, 16,71 mmol), el alqueno del título (4,02 g, rendimiento del 50%) se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo pálido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.v. El compuesto se purificó por cromatografía usando 1-2 de Hept-AE como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 500,4 [M+H+].

35 11.ii (2RS)-3-((2R, 3R, 6R)-3-amino-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:

Este compuesto (0,125 g, rendimiento del 99%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino partiendo del intermedio 11.i (0,170 g, 3,98 mmol) y usando los procedimientos del Ejemplo 1, etapa 1 .viii El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 378,1 [M+H+].

40 11.iii (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R<sup>3</sup>R,6S)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)acrilamida:

45 Partiendo del intermedio 11.ii (0,05 g, 1,4 mmol) y ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico (0,027 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,041 g, rendimiento del 58%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.ix. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% y después 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%) El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 544,0 [M+H+].

**Ejemplo 12: (2RS)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:**

50 Partiendo del intermedio 11.ii (0,075 g, 0,2 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,037 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,065 g, rendimiento del 62%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 530,1 [M+H+].

**Ejemplo 13: (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2RS)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il)acrilamida:**

13.i. éster *terc-butílico* del ácido [(2*R*, 3*R*, 6*S*)-2-((4*RS*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

5 A una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-quinolin-4-ol (1,9081 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron el intermedio (3,0 g, 8,7 mmol), PPh<sub>3</sub> (3,1433 g, 11,9 mmol). Se añadió gota a gota DIAD (2,3 ml, 11,6 mmol) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (Hept -AE: 1-1, después AE-MeOH: 9-1), proporcionando el compuesto del título (3,04 g, 6,05 mmol) en forma de un sólido de color amarillento. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 503,1 [M+H+].

13.ii. (2*RS*)-3-[(2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-amino-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-2-il]-propano-1,2-diol:

10 Partiendo del intermedio 13.i (1,3 g, 2,58 mmol), la amina del título (0,827 g, rendimiento del 88%) se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii. EM (IEN, m/z): 362,9 [M+]

13.iii. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-(2*R*, 3*R*, 6*S*)-2-((2*RS*)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida:

15 Partiendo del intermedio 13.ii (0,163 g, 0,45 mmol) y ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico (0,091 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,062 g, rendimiento del 26%) se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.ix. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%, y después 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 528,0 [M+H+].

20 **Ejemplo 14: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2*RS*)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:**

14.i. ácido (2*S*, 5*R*, 6*R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-6-[(4*RS*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:

25 A una solución enfriada con hielo del intermedio (5 g, 14,48 mmol) en DCM (32 ml), MeCN (32 ml) y agua (46 ml) se le añadieron NaIO<sub>4</sub> (14,6 g, 68,17 mmol) y RuCl<sub>3</sub> (0,030 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con AE (150 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Se añadió MeOH (30 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se trató con NaHSO<sub>3</sub> ac. al 10% (60 ml). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo tres veces con AE. Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando una espuma de color pardo (cuant.). El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 360,1 [M+H+].

30 14.ii. éster *terc-butílico* del ácido {(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-carbamoil-2-[(4*RS*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

35 Partiendo del intermedio 14.i (5,27 g, 14,6 mmol), la amida del título (3,16 g, rendimiento del 60%) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando el procedimiento del Ejemplo 10, etapa 10.ii. El compuesto se purificó por cromatografía usando 4-1 de AE-ciclohexano como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 359,1 [M+H+].

14.iii. éster *terc-butílico* del ácido {(2*S*,5*R*, 6*R*)-1-[(4*RS*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilcarbamoil)-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

40 A una mezcla del intermedio 14.ii (2,3 g, 6,42 mmol), rac-BINAP (0,288 g, 0,46 mmol), (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>.CHCl<sub>3</sub> (0,120 g, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (2,56 g, 37,86 mmol) se le añadió dioxano (82 ml). La mezcla se sonicó durante 10 min, después de lo cual se añadió en una porción 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (preparado como se describe en el documento WO 03/064431, 2,10 g, 6,81 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (19-1 de DCM-MeOH), proporcionando la amida del título (3,27 g, 6,32 mmol) en forma de una espuma de color rojizo. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 477,0 [M+H+].

14.iv. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-[(2*RS*)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:

50 Partiendo del intermedio 14.iii (2,72 g, 2,06 mmol), la amina del título (1,27 g, rendimiento del 64%) se obtuvo en forma de un sólido de color rojizo usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii. El compuesto se purificó por cromatografía usando 6-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,59 (s, 0,66H); 10,51 (s, 0,34H); 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 0,34H); 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 0,66H); 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,50 (s a, 1H); 4,47 (dd, J = 4,3, 7,0 Hz, 0,34H); 4,31 (dd, J = 3,5, 9,0 Hz, 0,66H); 4,11 (m, 0,66H); 4,09 (s, 3 x 0,34H); 4,08 (s, 3 x 0,66H); 3,96 (m, 0,34H); 3,63 (m, 1H); 3,37-3,21 (m, 5H), 2,97 (m, 0,66H); 2,91 (m, 0,34H); 2,08

(m, 1H); 1,96 (m, 0,66H); 1,82-1,42 (m, 4,34H).

EM (IEN, m/z): 377,0 [M+H<sup>+</sup>].

14.v. (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2RS)-1,3-dihidroxipropil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:

5 Partiendo del intermedio 14.iv (0,58 g, 1,55 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,286 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,393 g, rendimiento del 48%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

10 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 10,64 (s, 0,66H); 10,56 (s, 0,34H); 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 5,0 Hz, 0,34H); 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 0,66H); 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 6,63 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,49 (m, 1H); 4,52-4,42 (m, 3H); 4,26 (m, 1H); 4,06 (s, 3 x 0,34H); 4,04 (s, 3 x 0,66H); 3,65 (m, 1H); 3,44-3,24 (m, 4H); 2,81 (m, 1H); 2,12-1,41 (m, 7H).

EM (IEN, m/z): 529,0 [M+H<sup>+</sup>].

15 **Ejemplo 15: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il-metil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:**

20 Partiendo del intermedio 14.iv (0,539 g, 1,43 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,306 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,223 g, rendimiento del 28%) se obtuvo en forma de una espuma de color amarillento usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros con una pureza del 70%. EM (IEN, m/z): 544,9 [M+].

**Ejemplo 16: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrilolamino]-6-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:**

25 Partiendo del intermedio 14.iv (0,187 g, 0,5 mmol) y ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico (0,101 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,043 g, rendimiento del 16%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.ix. El compuesto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 1-1 de epímeros.

30 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 10,57 (s, 0,5H); 10,49 (s, 0,5H); 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H); 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H); 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H); 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H); 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H); 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H); 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H); 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H); 7,53-7,25 (m, 5H); 6,97 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H); 6,90 (d, J = 16,0 Hz, 0,5H); 4,68 (t, J = 4,7 Hz, 0,5H); 4,53-4,43 (m, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,11 (s, 3 x 0,5H); 4,09 (s, 3 x 0,5H); 4,10 (m, 1,5H); 3,69 (m, 0,5H); 3,56 (m, 0,5H); 3,36-3,17 (m, 2H); 2,16-1,60 (m, 5,5H); 1,30-1,20 (m, 1,5H). EM (IEN, m/z): 542,6 [M+H<sup>+</sup>].

35 **Ejemplo 17: {(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico y {(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico:**

17.i. (2RS)-3-((2R,3R,6S)-3-amino-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:

40 Una solución del intermedio 4.i (2,19 g, 4,38 mmol) en TFA (20 ml) se agitó a ta durante 20 min. Se añadió agua (20 ml). La reacción continuó durante 1 h. Después de la concentración a sequedad, el residuo se recogió en NaOH 2 M (20 ml). La fase ac. se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 10 x 50 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en éter, se filtró y se secó a AV, proporcionando la amina del título (1,35 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN, m/z): 360,3 [M+H<sup>+</sup>].

45 17.ii. {(2R, 3R, 6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico y {(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxipropil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico:

50 Partiendo del intermedio 17.i (0,2 g, 0,55 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico (0,116 g, 1,1 equiv.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.x., los compuestos del título se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco. Los isómeros se separaron por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (93-7 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH al 0,7%), proporcionando un primer isómero de elución (0,019 g, rendimiento del 6%), una fracción que contenía ambos isómeros (0,12 g, rendimiento del 39%) y el segundo isómero de elución (0,055 g, rendimiento del 18%).



Primer isómero de elución:

EM (IEN, m/z): 551,9 [M+H+].

Segundo isómero de elución:

5 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 11,29 (s, 1H); 8,76 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 1,6, 16,6 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 4,5, 16,6 Hz, 1H); 4,71 (s a, 1H); 4,53-4,48 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,07 (s, 3H); 4,06 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,33-3,20 (, 2H); 2,13-1,97 (m, 2H); 1,81-1,73 (m, 3H); 1,23 (m, 1H). EM (IEN, m/z): 551,9 [M+H+].

**Ejemplo 18: (2RS)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:**

10 Partiendo del intermedio 17.i (0,1 g, 0,28 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,047 g, 1 equiv.), el compuesto del título (0,104 g, rendimiento del 73%) se obtuvo en forma de una espuma amarillenta usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 93-7 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

15 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 4,5 Hz, 0,33H); 7,82 (d, J = 4,5 Hz, 0,67H); 7,58-7,45 (m, 2H); 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,01-6,92 (m, 1H), 6,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,51 (td, J = 5,1, 16,1 Hz, 1H); 4,68 (s a, 0,67H); 4,51-4,35 (m, 2,33H); 4,21 (m, 0,67H); 4,11 (m, 0,33H); 4,04 (s, 3 x 0,33H); 4,02 (s, 3 x 0,67H); 3,62 (m, 1H); 3,39-3,25 (m, 4H); 2,75 (m, 1H); 2,05-1,37 (m, 7H). EM (IEN, m/z): 512,0 [M+].

20 **Ejemplo 19: (2RS)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:**

19.i. *éster terc-butílico del ácido* {(2R, 3R, 6S)-1-[(4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-6-[(E)-1-(6-fluoro-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

25 Partiendo de 3-fluoro-6-metoxi-quinolina-5-carbaldehído (1,65 g, 9,43 mmol) y el intermedio 1.v (5,14 g, 9,56 mmol), el alqueno del título (3,21 g, rendimiento del 69%) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.v. El compuesto se purificó por cromatografía usando 1-1 de Hex-AE y después 1-4 como eluyentes. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 3-1 de epímeros.

19.ii. *éster terc-butílico del ácido* {2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

30 Partiendo del intermedio 19.i (0,370 g, 0,76 mmol), el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 97%) se obtuvo en forma de una espuma incolora usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.vii. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 3-1 de epímeros.

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,17 (dd, J = 5,1, 9,3 Hz, 1H); 7,75 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 0,75H); 7,67 (dd, J = 2,7, 10,1 Hz, 0,25H); 7,34 (m, 1H); 5,11 (d, J = 9,1 Hz, 0,75H); 4,93 (m, 0,25H); 4,40 (m, 0,75H); 4,37 (m, 0,25H); 4,15-4,08 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,81 (m, 0,25H); 3,76 (m, 0,75H); 3,60 (t, J = 7,6 Hz, 0,25H); 3,56 (t, J = 7,7 Hz, 0,75H); 3,32 (m, 0,75H); 3,22 (m, 0,25H); 3,01 (m, 1H); 2,43 (m, 0,75H); 2,37 (m, 0,25H); 2,02-1,35 (m, 8H); 1,47 (s, 9H); 1,45 (s, 3 x 0,75H), 1,32 (s, 3 x 0,25H); 1,27 (3 x 0,75H); 1,25 (s, 3 x 0,25H). EM (IEN, m/z): 489,0 [M+H+].

19.iii. (2RS)-3-((2R, 3R, 6R)-3-amino-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:

40 Partiendo del intermedio 19.ii (0,36 g, 0,73 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii, la amina del título (0,25 g, rendimiento del 97%) se obtuvo en forma de una espuma de color beige. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 3-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 349,1 [M+H+].

19.iv. (2RS)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:

45 Partiendo del intermedio 19.iii (0,25 g, 0,72 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,120 g, 1 equiv.), el compuesto del título (0,220 g, rendimiento del 61%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 93-7 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7% como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 3-1 de epímeros. EM (IEN, m/z): 501,2 [M+H+].

**Ejemplo 20: 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:**

50 20.i. *éster terc-butílico del ácido* {(2R,3R,6S)-2-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propil]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

Una solución del intermedio 4.i (5,5 g, 11 mmol) en AcOH (90 ml), THF (30 ml) y agua (30 ml) se calentó a 60 °C durante 12 h. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se recogió en NaOH 1 M (hasta que se alcanzó un pH 8). El residuo se recogió en DCM-MeOH (9-1, 200 ml). La fase ac. se extrajo una vez más. Las fases org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (19-1 de DCM-MeOH, después 9-1), proporcionando el compuesto del título (4,5 g) en forma de una espuma incolora. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,73 (d, J = 4,6 Hz, 0,33H); 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 0,67H); 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 4,6 Hz, 0,33H); 7,84 (d, J = 4,6 Hz, 0,67H); 7,56 (d, J = 16,5 Hz, 0,33H); 7,54 (d, J = 16,5 Hz, 0,67H); 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 4,2, 16,5 Hz, 0,33H); 6,98 (dd, J = 5,0, 16,5 Hz, 0,67H); 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 0,67H); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 0,33H); 4,51-4,37 (m, 3H); 4,10 (s a, 1H); 4,06 (s, 3 x 0,33H); 4,05 (s, 3 x 0,67H); 3,61 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 1,99-1,52 (m, 5H); 1,39 (s, 9H); 1,19 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 459,9 [M+H<sup>+</sup>].

20.ii. ácido {(2R,3R,6S)-3-terc-butoxicarbonilamino-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il]-acético:

15 El ácido del título (2,91 g, 6,56 mmol) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco, partiendo del intermedio 20.i (3,92 g, 8,55 mmol) y usando sucesivamente los procedimientos del Ejemplo 6, etapa 6.ii (rendimiento del 99%) y la etapa 6.iii (rendimiento del 76%). EM (IEN, m/z): 443,9 [M+H<sup>+</sup>].

20.iii. éster terc-butílico del ácido {(2R, 3R, 6S)-2-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilcarbamoil]-metil]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

20 El compuesto del título (0,188 g, rendimiento del 39%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo partiendo del intermedio 20.ii (0,35 g, 0,79 mmol) y 2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamina (preparada como se describe en *Bioorg. Med. Chem.* (2005), **13**(11), 3821-3839; 0,152 g, 1,1 equiv.), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.ix. El compuesto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. EM (IEN, m/z): 601,1 [M+H<sup>+</sup>].

25 20.iv. 2-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

La amina del título (0,036 g, rendimiento del 31%) se preparó en forma de un aceite de color amarillo, partiendo del intermedio 20.iii (0,183 g, 0,3 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii. El compuesto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando 6-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente.

30 EM (IEN, m/z): 387,0 [M+H<sup>+</sup>].

20.v. 2-[(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

35 Partiendo del intermedio 20.iv (0,035 g, 0,09 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,017 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,026 g, rendimiento del 53%) se preparó en forma de una espuma de color blanquecino usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 7,53-7,45 (m, 2H); 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 6,91 (dd, J = 5,2, 16,3 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,51 (td, J = 5,3, 15,8 Hz, 1H); 4,60 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,49-4,40 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 3,40-3,36 (m, 4H); 3,15-3,11 (m, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,62 (dd, J = 9,5, 14,4 Hz, 1H); 2,39 (dd, J = 4,5, 14,4 Hz, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,56-1,46 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 501,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 21: 2-[(2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:**

45 21.i. éster terc-butílico del ácido {(2R, 3R, 6S)-2-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilcarbamoil]-metil]-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

Partiendo del intermedio 20.iii (0,317 g, 0,53 mmol), el diol del título (0,122 g, rendimiento del 36%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, usando el procedimiento de la Preparación B, etapa B.ii. El compuesto se purificó por cromatografía usando 19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5% como eluyente. EM (IEN, m/z): 635,0 [M+H<sup>+</sup>].

50 21.ii. 2-[(2R,3R,6S)-3-amino-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

Partiendo del intermedio 21.i (0,118 g, 0,17 mmol), la amina del título (0,065 g, rendimiento del 91%) se obtuvo en forma de un sólido de color beige, usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii. EM (IEN, m/z): 421,0 [M+H<sup>+</sup>].

21.iii. 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

Partiendo del intermedio 21.ii (0,064 g, 0,15 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,028 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,013 g, rendimiento del 15%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,31-7,21 (m, 1H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,63 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,52 (td, J = 6,0, 16,2 Hz, 1H); 5,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 5,21, (d, J = 6,6 Hz, 1H); 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,32 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,93 (m, 2H); 3,41-3,31 (m, 3H); 3,13-3,06 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 2,61 (dd, J = 9,9, 15,3 Hz, 1H); 2,33 (dd, J = 3,5, 15,3 Hz, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,72-1,61 (m, 2H); 1,2 (s, 2H).

EM (IEN, m/z): 572,9 [M+H+].

**Ejemplo 22: 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:**

22.i. éster terc-butílico del ácido {(2R,3R,6S)-2-[[terc-butil-dimetil-silanilo]etilcarbamoil]-metil}-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-carbámico:

A una solución del intermedio 6.iii (0,05 g, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron 2-(terc-butil-dimetil-silanilo)etilamina (0,014 g, 1,1 equiv.), DIPEA (0,042 ml), 3 equiv.) y anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (T3P<sup>®</sup>, 0,058 ml, 50% en AE, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía (19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5%), proporcionando el compuesto del título (0,055 g, rendimiento del 88%) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN, m/z): 770,9 [M+H+].

22.ii. 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

A una solución del intermedio 22.i. (0,054 g, 0,071 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl 5 N en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y DCM-MeOH (9-1, 20 ml). La fase org. se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía (9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1%), proporcionando el compuesto del título (0,025 g, rendimiento del 63%) en forma de una espuma incolora. EM (IEN, m/z): 556,9 [M+H+].

**Ejemplo 23: 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-1-morfolin-4-il-etanona:**

Partiendo del intermedio 6.iii (0,05 g, 0,08 mmol) y morfolina (0,007 ml, 1 equiv.), el compuesto del título (0,027 g) se obtuvo en forma de un sólido de color beige, usando los procedimientos del Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de amida, rendimiento del 90%) y la etapa 22.ii (Desprotección con Boc, rendimiento del 63%) Después de cada etapa, el producto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,71 (d, J = 15,4 Hz, 1H); 6,35 (td, J = 5,8, 15,4 Hz, 1H); 4,95 (s a, 1H); 4,46 (t a, J = 8,6 Hz, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,72-3,33 (m, 12H); 2,98-2,84 (m, 2H); 2,74 (s a, 1H); 2,38 (dd, J = 2,1, 16,8 Hz, 1H); 2,00-1,71 (m, 5H). EM (IEN, m/z): 583,0 [M+H+].

**Ejemplo 24: N-ciclopropil-2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetamida:**

Partiendo del intermedio 6.iii. (0,05 g, 0,08 mmol) y ciclopropilamina (0,006 ml, 1 equiv.), el compuesto del título (0,044 g) se obtuvo en forma de una espuma de color beige, usando los procedimientos del Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de amida, rendimiento del 92%) y la etapa 22.ii (Desprotección con Boc, rendimiento del 95%). El producto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% después de la primera etapa, y por la trituración en éter después de la segunda etapa.

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (d, J =4,5 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J =4,5 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 6,99 (m, 1H); 6,88 (m, 1H); 6,68 (m solapado, 1H); 6,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,33 (td, J = 6,2, 16,0 Hz, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,59-3,36 (m, 4H); 3,16 (dd, J = 8,9, 13,6 Hz, 1H); 2,94 (m, 1H); 2,74-2,49 (m, 3H); 2,06 (s a, 1H); 2,04-1,90 (m, 2H); 1,78-1,68 (m, 2H); 0,87 (m, 1H); 0,75-0,69 (m, 2H); 0,49-0,43 (m, 2H). EM (IEN, m/z): 553,0 [M+H+].

**Ejemplo 25: 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetil-acetamida:**

Partiendo del intermedio 6.iii (0,075 g, 0,12 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,011 g, 1,05 equiv.), el compuesto del título (0,053 g) se obtuvo en forma de una espuma de color beige, usando los procedimientos del Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de amida, rendimiento del 80%) y la etapa 22.ii (Desprotección con Boc, rendimiento del 95%). El producto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% después de la primera etapa, y por la trituración en éter después de la segunda etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 6,99 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,73 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 6,36 (td, J = 5,9, 16,5 Hz, 1H); 4,98 (s a, 1H); 4,48-4,38 (m, 2H); 4,08 (s, 3H); 3,68-3,58 (m, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 2,95-2,79 (m, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,00-1,57 (m, 5H).

5  
10 **EM (IEN, m/z): 540,6 [M+H<sup>+</sup>].**

**Ejemplo 26: 2-((2R,3R,6S)-3-((E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino)-6-((1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-2-il)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona:**

Partiendo del intermedio 6.iii (0,075 g, 0,12 mmol) y 4-hidroxipiperidina (0,012 g, 1,0 equiv.), el compuesto del título (0,064 g) se obtuvo en forma de un aceite amarillento, usando los procedimientos del Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de amida, rendimiento del 88%) y la etapa 22.ii (Desprotección de Boc, rendimiento del 95%) El producto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% después de la primera etapa, y por la trituración en éter después de la segunda etapa.

15  
EM (IEN, m/z): 597,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 27: 2-((2R,3R,6S)-3-((E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino)-6-((1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil)-tetrahidro-piran-2-il)-N-prop-2-iniloxi-acetamida:**

Partiendo del intermedio 6.iii (0,2 g, 0,32 mmol) y clorhidrato de O-prop-2-inil-hidroxilamina (0,039 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,080 g) se obtuvo en forma de un aceite amarillento, usando los procedimientos del Ejemplo 22, etapa 22.i. (acoplamiento de amida, rendimiento del 82%) y la etapa 22.ii (Desprotección con Boc, rendimiento del 52%) El producto se purificó por cromatografía usando 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% después de la primera etapa, y por la trituración en éter después de la segunda etapa. EM (IEN, m/z): 567,7 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 28: (2RS)-3-((2R,3R,6S)-3-((E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino)-6-((E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil)-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:**

28.i. *3-fluoro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído:*

A una solución de diisopropilamina (3,5 ml) en THF (100 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió n-BuLi (2,5 N en hexanos, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó 5 min a esta temperatura antes del calentamiento a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 15 min antes de la refrigeración a -78 °C. Se añadió 3-fluoro-6-metoxi-quinolina (4,38 g, 24,7 mmol) en THF (20 ml + 5 ml de aclarado) y la mezcla se agitó 3 h a -78 °C. Se añadió gota a gota DMF (3 ml). Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó hasta la ta. Se añadió NaHSO<sub>4</sub> ac. al 10% (10 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se hizo básico con bicarbonato sódico saturado. La fase ac. se extrajo dos veces con AE (2 x 200 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1-1 de Hex-AE), proporcionando el aldehído del título (3,05 g, rendimiento del 60%) en forma de un sólido de color amarillento. El compuesto se contaminó por el 20% del material de partida restante.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,86 (s, 1H); 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H).

28.ii. *éster terc-butílico del ácido ((2R,3R,6S)-2-((4RS)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-6-((E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil)-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:*

Partiendo del intermedio 28.i (3,05 g, 11,9 mmol) y el intermedio 1.v (6,95 g, 12,9 mmol), el alqueno del título (5,38 g, rendimiento del 80%) se preparó en forma de una espuma de color amarillo pálido usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.v. El compuesto se purificó por cromatografía usando 1-2 Hept-AE como eluyente. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros y una mezcla 3-1 de E-Z. EM (IEN, m/z): 517,1 [M+H<sup>+</sup>].

28.iii. *(2RS)-3-((2R,3R,6S)-3-((E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino)-6-((E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil)-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol:*

Partiendo del intermedio 28.ii (2,63 g, 5,1 mmol), el compuesto del título (1,62 g) se obtuvo en forma de una espuma amarillenta, usando los procedimientos del Ejemplo 1, etapa 1.viii (desprotección, rendimiento del 67%) y del Ejemplo 3 (aminación reductora, rendimiento del 91%). Después de cada etapa, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando respectivamente 6-1 DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% y 9-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyentes. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros y una mezcla 3-1 de E-Z. EM (IEN, m/z): 567,7 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 29: 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:**

29.i. éster *terc-butílico* del ácido {(2R, 3R, 6S)-2-[[2-(*terc-butil-dimetil-silanilo*xi)-etilcarbamoil]-metil]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

5 Partiendo del intermedio 28.ii (2,65 g, 5,12 mmol), la amida del título se obtuvo en forma de una espuma amarillenta, usando respectivamente los procedimientos del Ejemplo 20, etapa 20.i (desprotección de acetonida, rendimiento del 86%), etapa 20.ii (formación de ácido, rendimiento del 56%) y la etapa 20.iii (formación de amida, rendimiento del 53%). Todos los intermedios se purificaron por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub>. La amida del título se obtuvo en forma de una mezcla 3-1 de E-Z. EM (IEN, m/z): 618,0 [M+H<sup>+</sup>].

10 29.ii. éster *terc-butílico* del ácido {(2R,3R,6R)-2-[[2-(*terc-butil-dimetil-silanilo*xi)-etilcarbamoil]-metil]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

15 Partiendo del intermedio 29.i (0,388 g, 0,62 mmol), el alcano del título (0,365 g, rendimiento del 93%) se obtuvo en forma de una espuma de color blanco, usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.vii. El compuesto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando 19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5% como eluyente. EM (IEN, m/z): 620,7 [M+H<sup>+</sup>].

29.iii. (2R, 3R, 6R)-2-{3-amino-6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

20 La amina del título (0,191 g, rendimiento del 81%) se obtuvo en forma de una goma de color amarillento, partiendo del intermedio 29.ii (0,361 g, 0,8 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.viii. El compuesto se trituró en éter.

EM (IEN, m/z): 406,0 [M+H<sup>+</sup>].

29.iv. 2-((2R,3R,6R)-3-(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida:

25 Partiendo del intermedio 29.iii (0,191 g, 0,47 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,087 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,144 g, rendimiento del 55%) se preparó en forma de una espuma de color blanco usando el procedimiento del Ejemplo 3. El compuesto se purificó por cromatografía usando 93-7 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1% como eluyente. RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,93 (m solapado, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,11 (m, 1H); 6,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,50 (m, J = 5,4, 16,0 Hz, 1H); 4,59 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,43-3,32 (m, 3H); 3,15-3,05 (m, 3H); 2,95 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,65 (dd, J = 10,3, 14,1 Hz, 1H); 2,34 (dd, J = 3,8, 14,1 Hz, 1H); 1,84 (s, 1H); 1,76-1,60 (m, 3H); 1,43 (m, 1H); 1,29-1,15 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 557,9 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 30: 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetil-acetamida:**

35 Partiendo del compuesto del Ejemplo 28 (1,58 g, 3 mmol), el compuesto del título (0,037 g) se preparó en forma de un sólido blanquecino usando los procedimientos del Ejemplo 6, etapa 6.i (formación de Boc, rendimiento del 74%), etapa 6.ii (formación del aldehído, rendimiento del 82%), etapa 6.iii (formación de ácido, rendimiento del 98%), Ejemplo 22, etapa 22.i (formación de amida, rendimiento del 80%) y la etapa 22.ii (desprotección, rendimiento del 53%). El compuesto se purificó después de la última etapa por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando como eluyente 19-1 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5%.

40 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,51-7,45 (m, 2H); 7,40 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,15-7,06 (m, 2H); 6,63 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 6,55-6,46 (m, 2H); 4,55-4,50 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,44 (dd, J = 5,7, 15,7 Hz, 1H); 3,29 (dd, J = 5,7, 15,7 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,77 (m, 2H); 2,64 (dd, J = 4,2, 15,8 Hz, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,74-1,66 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,26 (s, 1H).

45 EM (IEN, m/z): 540,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 31: (2R,3R,6S)-6-((2-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propil]-6-[(E)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

50 A una solución del intermedio 17.i (1,35 g, 3,75 mmol) en 1,2-DCE (30 ml) y MeOH (10 ml) se le añadieron 3 Å de tamices moleculares (10 g) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,81 g, 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a 50 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (1 g). La reacción continuó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM-MeOH (9-1, 200 ml). La fase org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml) y la fase org. se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (93-7 de DCM-MeOH que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al

0,7%), proporcionando el compuesto del título (1,65 g, rendimiento del 81%) en forma de una espuma incolora. El compuesto se obtuvo en forma de una mezcla 2-1 de epímeros.

EM (IEN, m/z): 538,3 [M+H<sup>+</sup>].

5 **Ejemplo 32: (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2R,3R,6S)-6-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico:**

10 Partiendo de Ejemplo 15 (1,20 g, 2,16 mmol), el compuesto del título (0,037 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino usando los procedimientos del Ejemplo 6, etapa 6.i (formación de Boc, rendimiento del 67%), etapa 6.ii (formación del aldehído, rendimiento del 99%), etapa 6.iii (formación del ácido, rendimiento del 61%), Ejemplo 20, etapa 20.iii (formación de amida, rendimiento del 87%) y Ejemplo 22, etapa 22.ii (desprotección, rendimiento del 83%). El compuesto del título se purificó por trituración en éter después de la última etapa. EM (IEN, m/z): 582,2 [M+H<sup>+</sup>].

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

**Ensayo *in vitro***

Procedimiento experimental:

15 Estos ensayos se han realizado siguiendo la descripción dada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4<sup>a</sup> ed.; Approved standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, Estados Unidos, 1997". Las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM; mg/l) se determinaron en caldo de cultivo Mueller-Hinton Broth (BBL) con cationes ajustados por un procedimiento de microdilución siguiendo las directrices de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de ensayo fue de 7,2 - 7,3.

Resultados:

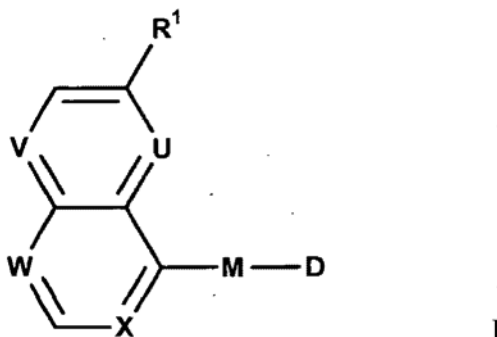
Todos los compuestos de ejemplo se ensayaron frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Se proporcionan resultados de ensayo antibacteriano típico en la tabla a continuación (CIM en mg/l)

Número de Ejemplo	<i>S. aureus</i> A798	<i>S. Pneumoniae</i> 49619	<i>M. catarrhalis</i> A894
1	<=,031	1	0,25
2	0,25	1	0,25
4	0,25	0,063	<=,031

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



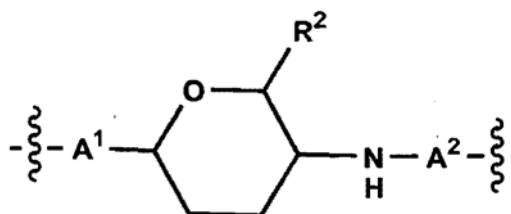
en la que

5  $R^1$  representa alquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de U, V, W y X representan N y el resto representa cada uno CH o, en el caso de X, también puede representar  $CR^a$ ;

$R^a$  representa halógeno;

M es



10

en la que

$A^1$  representa  $NHCO$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH(OH)CH_2$ ,  $CH_2CH(OH)$ ,  $CH(OH)CH(OH)$  u  $OCH_2$ ;

$A^2$  representa  $CH_2$ ,  $CO$ ,  $CH_2CH=CH$  o  $COCH=CH$ ;

$R^2$  representa carboxi, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, ciano o  $-CH_2R^3$ ,

15 representando  $R^3$  hidroxicarbamoilo, alquilmetoxicarbamoilo ( $C_2-C_4$ ), dialquilcarbamoilo ( $C_1-C_3$ ), cicloalquilcarbamoilo, [hidroxialquil ( $C_2-C_5$ )]carbamoilo, (arilalquil)carbamoilo, ciano, alquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), dialquilaminometilo ( $C_1-C_5$ ), alcoxiimino ( $C_1-C_3$ ), hidroxiimino, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilalquilo en el que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros y el alquilo es un alquilo ( $C_1-C_4$ ),

20 o representando  $R^3$  un radical  $=NR^4R^5$ , en la que  $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, habiéndose seleccionado los miembros usados para completar dicho anillo heterocíclico independientemente entre  $-CH_2-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ , entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre  $-O-$  y  $-S-$  puede estar presente en dicho anillo heterocíclico,

o también representando  $R^3$  un radical  $-CH(OH)R^6$ ,

representando  $R^6$  hidroximetilo, alquilaminometilo ( $C_1-C_3$ ), dialquilaminometilo ( $C_1-C_3$ ),

25 fenilaminometilo, en el que el grupo fenilo puede estar sustituido una vez con un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, heteroarilaminometilo, en el que el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, bencilaminometilo, en el que el fenilo del grupo bencilo puede estar sustituido una vez con un miembro del grupo constituido por halógeno, alcoxi y carboxi, o un radical  $-CH_2-NR^7R^8$  en la que  $R^7$  y  $R^8$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, habiéndose seleccionado los miembros

usados para completar dicho anillo heterocíclico que se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-, -O- y -S-, entendiéndose que sólo un miembro seleccionado entre -O- y -S- puede estar presente en dicho anillo heterocíclico,

o, además, representando R<sup>3</sup> un radical -CO-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> en la que el grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo;

5 D representa arilo o heteroarilo; en la que cualquier grupo arilo puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi; en la que cualquier grupo heteroarilo puede estar sustituido en su anillo o anillos aromáticos con uno, dos o más de halógeno, alquilo y alcoxi;

10 o una sal del mismo.

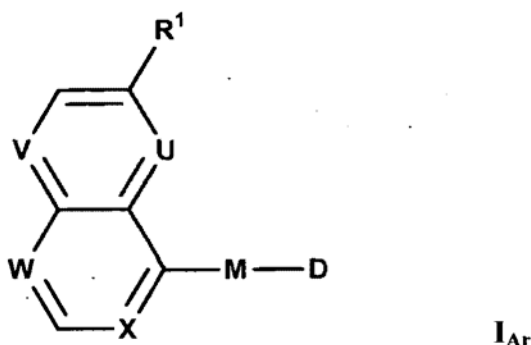
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R<sup>1</sup> representa metoxi o flúor;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno o dos de U, V, W y X representan N, y el resto representan cada uno CH, o, en el caso de X también puede representar CR<sup>a</sup>, representando R<sup>a</sup> flúor;

15 o una sal del mismo.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I<sub>Ar</sub>



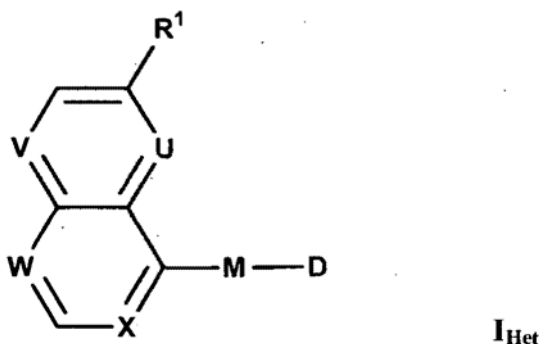
en la que:

R<sup>1</sup>, U, V, W, X y M son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1, y

20 D representa arilo;

o una sal del mismo.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula I<sub>Het</sub>



en la que:

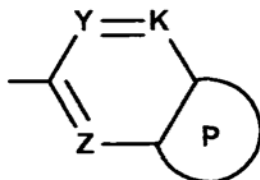
25 R<sup>1</sup>, U, V, W, X y M son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1, y



D representa heteroarilo;

o una sal del mismo.

6. Un compuesto de fórmula I<sub>Het</sub> de acuerdo con la reivindicación 5, en la que D es un heteroarilo bicíclico de fórmula general



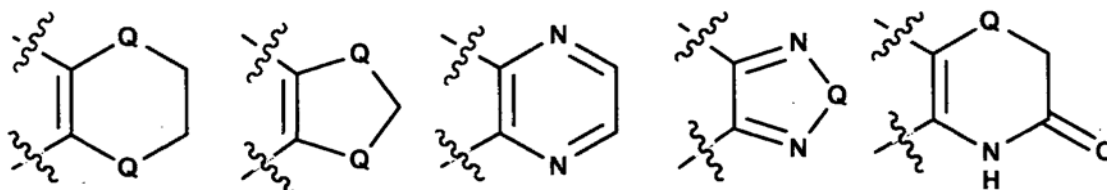
5

en la que:

cada uno de K, Y y Z es independientemente N o CR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> es hidrógeno o halógeno;

P es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes anillos:



10

en los que Q es O o S;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que:

R<sup>2</sup> representa -CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

15 siendo seleccionado R<sup>3</sup> entre el grupo constituido por hidroxycarbamoílo, alquilmetoxicarbamoílo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilcarbamoílo, [hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)]carbamoílo, ciano, -CH(OH)R<sup>6</sup> y -CO-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, y

siendo R<sup>6</sup> hidroximetilo, y

el grupo NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo y 4-hidroxi-piperidin-1-ilo;

20 o una sal del mismo.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que A<sup>1</sup> representa NHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH) u OCH<sub>2</sub>, o también, con la condición de que U sea N, CH(OH)CH(OH); o una sal del mismo.

25 9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la que A<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub> o CO, o también, con la condición de que D sea un grupo arilo o heteroarilo no condensado, CH<sub>2</sub>CH=CH o COCH=CH; o una sal del mismo.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos:

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

30 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;

- ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;

- (2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 5 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 10 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 15 - 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 20 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 25 - (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- ((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetoniitrilo;
- 30 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 35 - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-il)-oximetil)-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 40 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-il)-oximetil)-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 45 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;

- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 5 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- {(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- 10 - {(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 15 - (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-fluoro-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 20 - 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 25 - 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-1-morfolin-4-il-etanona;
- N-ciclopropil-2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetamida;
- 30 - 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona;
- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(1S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-prop-2-iniloxi-acetamida;
- 35 - 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 2-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 40 - (2R,3R,6S)-6-((2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- (2R,3R,6S)-6-((2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2R,3R,6S)-6-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il-metil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 45 o una sal de uno de estos compuestos.

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

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 5 - ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- ((2R,3R,6R)-2-((2,S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
- 10 - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 15 - 6-(((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 20 - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 25 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 30 - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- 35 - ((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
- 40 - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;
- 45 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;

- (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - 5 - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
  - (6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amida del ácido (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-5-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- o una sal de uno de estos compuestos.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que se selecciona entre los siguientes compuestos:
- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - 15 - ((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
  - ((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico;
  - 20 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(3-metoxi-quinolin-5-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 6-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - 25 - 6-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - 30 - 2-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-N-hidroxi-acetamida;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - 35 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6R)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il)-acrilamida;
  - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(S)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - 40 - (2R)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - (2S)-3-((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;
  - 45 - ((2R,3R,6R)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo;
  - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-

vinil]-tetrahidro-piran-3-il}acrilamida;

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-((2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il}acrilamida;

5 - (2R)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

- (2S)-3-((2R,3R,6S)-3-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-6-[(E)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-tetrahidro-piran-2-il)-propano-1,2-diol;

- (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2R)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;

10 - (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-N-[(2R,3R,6S)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-propil)-6-(6-metoxi-quinolin-4-iloximetil)-tetrahidro-piran-3-il]-acrilamida;

o una sal de uno de estos compuestos.

13. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I que como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

20 15. Uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.