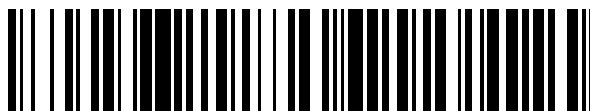


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 596**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2009 E 09796819 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2376497**

54 Título: **Derivados de 5-amino-2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidropirano**

30 Prioridad:

12.12.2008 WO PCT/IB2008/055261

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

20.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
RUEEDI, GEORG;
SURIVET, JEAN-PHILIPPE y
ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 596 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-amino-2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidropirano

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5-amino-2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidropirano, a una composición farmacéutica antibacteriana 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 diversos patógenos humanos y veterinarios, que incluyen, entre otros, bacterias y micobacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión selectiva evolutiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia que tienen una base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerban el problema del desarrollo de resistencias creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y sustentando depósitos en huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos.

En ambientes hospitalarios, cada vez más de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y, por lo tanto, son difíciles, si no imposible, de tratar:

- *S. aureus* es resistente a los β -lactámidos, las quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;

- *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a los antibióticos de penicilina o quinolona e incluso a los nuevos macrólidos.

- los *Enterococci* son resistentes a quinolona y vancomicina, y a los antibióticos β -lactamámidos son ineficaces contra estas cepas;

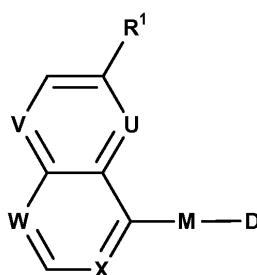
- las *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporinas y quinolonas;

- las *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactámidos y a quinolonas.

Por otra parte, la incidencia de cepas Gram negativas resistentes a múlti-fármacos tales como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está aumentando de forma constante y nuevos organismos emergentes como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante terapia con los antibióticos utilizados actualmente, se están transformando en un problema real en ambientes hospitalarios. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que dominen a los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, especies de *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006), 42, 657-68).

Además, se está reconociendo cada vez más que los microorganismos que causan infecciones persistentes son agentes causantes, o cofactores, de enfermedades crónicas graves como úlceras pépticas o enfermedades cardíacas.

El documento WO 2006/032466 divulga compuestos antibacterianos de fórmula (A1)



(A1)

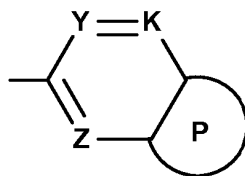
en la que R^1 representa notablemente alcoxi, halógeno o ciano;

uno o dos de U, V, W y X representa(n) N, el resto representa CH, o, en el caso de U, V y/o W, pueden representar también CR^a y, en el caso de X, pueden representar también CR^b ;

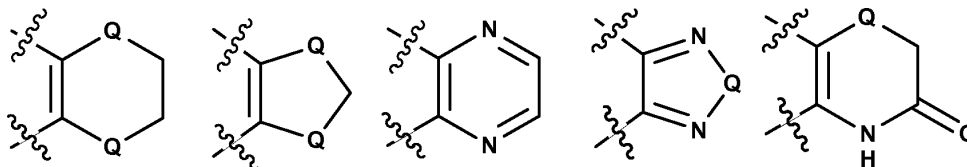
R^a representa halógeno;

R^b representa halógeno o alcoxi;

D puede representar notablemente un grupo de fórmula



en la que P es un anillo seleccionado de

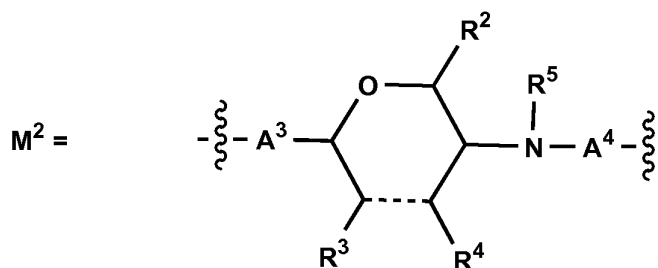


5 Q es O o S;

K, Y y Z son cada uno independientemente N o CR³; y

R³ es hidrógeno o halógeno (y en particular hidrógeno o flúor);

M es notablemente el grupo M²:



10 en la que

A³ representa NHCO, CH₂CH₂, CH=CH, COCH₂, CH(OH)CH₂, CH₂CH(OH), CH(OH)CH(OH) u OCH₂;

A⁴ representa CH₂, CO, CH₂CH=CH, COCH=CH o CH₂CONH;

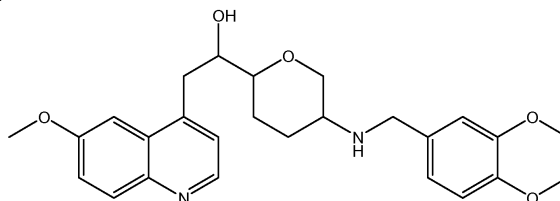
R² puede representar notablemente hidrógeno;

R³ y R⁴ pueden representar cada uno notablemente hidrógeno;

15 R⁵ puede representar notablemente hidrógeno; y

la línea discontinua representa un enlace simple o, cuando R³ y R⁴ representan hidrógeno, también un enlace doble.

Entre los compuestos divulgados específicamente en el documento WO 2006/032466, está (en el Ejemplo 187) el compuesto de la fórmula (E187):

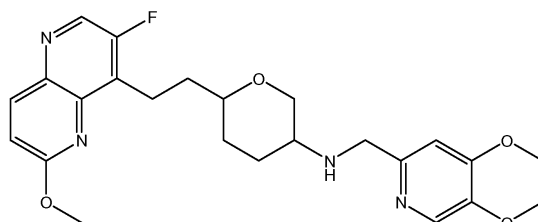


(E187)

20

Además, el documento WO 2006/125974 divulga también genéricamente compuestos de la fórmula (A1) como se

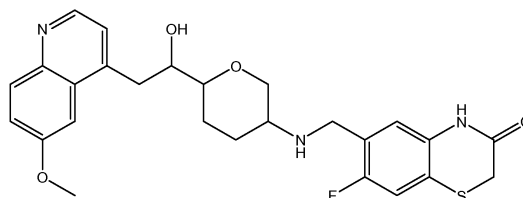
describió anteriormente, incluyendo (en el Ejemplo 1) el compuesto de fórmula (E1):



(E1)

El documento WO 2007/080016 divulga compuestos que tienen una fórmula muy similar a la de la fórmula (A1) anterior con respecto a todas las cadenas laterales, con excepción de la cadena lateral R².

- 5 El documento WO 2007/105154 divulga compuestos específicos de la fórmula anterior (A1), incluyendo (en el Ejemplo 21) el compuesto de la fórmula (E21):



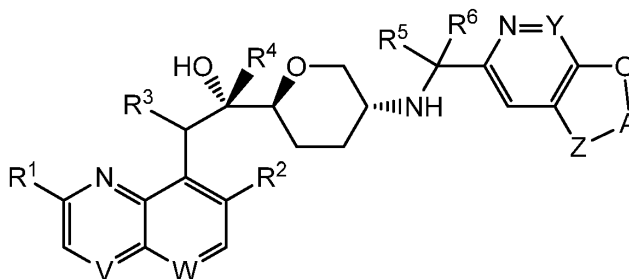
(E21)

- 10 Aunque los compuestos de las fórmulas (E187), (E21) o (E1) pueden tener propiedades antibacterianas interesantes, no son adecuados para usarlos en el hombre debido a que es muy probable que induzcan una prolongación del intervalo QT y de este modo disritmia ventricular, un evento adverso grave que puede causar la muerte del paciente.

- 15 Los solicitantes han descubierto ahora derivados antibióticos particulares de 5-amino-2-(1-hidroxi-etil)-tetrahidropirano correspondiente a la fórmula I, que son descritos más adelante. A diferencia de los compuestos conocidos anteriormente de estructura relacionada, los compuestos de la fórmula I tienen una baja inhibición del canal K⁺ hERG, lo cual hace menos probable que prolonguen el intervalo QT y que provoquen disritmia ventricular.

De aquí en adelante se presentan diversas realizaciones de la invención:

- i) La invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula I:



I

en la que

- 20 R¹ representa alcoxi (notablemente metoxi);

R² representa H o F;

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente H o D;

V representa CH y W representa CH o N o V representa N y W representa CH;

Y representa CH o N;

Z representa O, S o CH₂; y

A representa CH₂, CH₂CH₂ o CD₂CD₂;

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

5 Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de las diferentes fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y se tiene la intención que sean aplicadas uniformemente a través de toda la especificación y reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente en otras circunstancias proporcione una definición más amplia o más ajustada:

10 ❖ El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término "alquilo (C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se definió antes que contiene x a y átomos de carbono.

15 ❖ El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxi(C_x-C_y)" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se definió antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi(C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren los grupos metoxi y etoxi.

❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente a flúor o cloro.

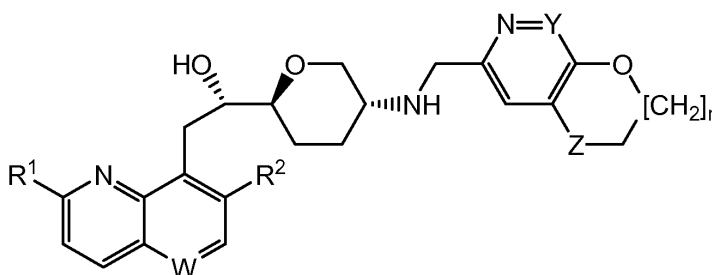
❖ El símbolo "D" se refiere a un átomo de deuterio, esto es, el isótopo ²H de hidrógeno.

20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base no-tóxicas, inorgánicas u orgánicas. Puede consultarse "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Además, el término "temperatura ambiente" como se usa en la presente se refiere a una temperatura de 20 a 30 °C, y preferiblemente 25 °C.

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

30 ii) La invención además se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) que también son compuestos de fórmula I_P



I_P

en la que

R¹ representa alcoxi (notablemente metoxi);

35 R² representa H o F;

W representa CH o N;

Y representa CH o N;

Z representa O, S o CH₂; y

n representa 0 o 1;

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

iii) En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I_{CE}, en este caso, a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización i) en la que:

5 - R¹ representa alcoxi(C₁-C₃) (particularmente metoxi); y

- como máximo uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa D y A representa CH₂ o CH₂CH₂, o cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa H y A representa CH₂, CH₂CH₂ o CD₂CD₂; así como también a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos de la fórmula I_{CE}.

10 iv) La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I_{CEP}, en este caso, a compuestos de la fórmula I_P de acuerdo con la realización ii) en la que R¹ representa alcoxi(C₁-C₃) (particularmente metoxi) y n puede representar 0 sólo si Z representa S, así como también a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos de la fórmula I_{CEP}.

v) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las anteriores realizaciones i) a iv) serán tales que R¹ sea metoxi o etoxi (particularmente metoxi).

15 vi) De acuerdo con una variante de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones anteriores i) a v) serán tales que R² representa H.

vii) De acuerdo con otra variante de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las anteriores realizaciones i) a v) serán tales que R² representa F.

20 viii) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se definen en una de las realizaciones anteriores i) a vii) serán tales que W representa N.

ix) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones anteriores i) a vii) serán tales que W representa CH.

x) De acuerdo con una subrealización de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones anteriores i) a ix) serán tales que Y representa CH.

25 xi) De acuerdo con otra sub-realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se define en una de las anteriores realizaciones i) a ix) serán tales que Y representa N.

xii) Una variante principal de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xi) en donde Z representa O.

30 xiii) De acuerdo con una subvariante de la variante principal xii), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xii) anterior serán tales que:

- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂; o

- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 0.

35 xiv) De acuerdo con otra subvariante de la variante principal xii), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xii) anterior serán tales que:

- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂CH₂; o

40 - estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 1.

xv) De acuerdo con otra subvariante más de la variante principal xii), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xii) anterior serán compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representará CD₂CD₂.

45 xvi) Otra variante principal de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xi) en donde Z representa S.

xvii) De acuerdo con una subvariante de la variante principal xvi), los compuestos de la fórmula I como se define en la anterior variante principal xvi) serán tales que:

- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂; o
 - estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 0.
- 5 xviii) De acuerdo con otra subvariante de la variante principal xvi), los compuestos de la fórmula I como se definió en la variante principal xvi) anterior serán tales que:
- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂CH₂; o
- 10 - estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 1.
- xix) De acuerdo con otra subvariante más de la variante principal xvi), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xvi) anterior serán compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representará CD₂CD₂.
- 15 xx) Otra variante principal más de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xi) en donde Z representa CH₂.
- xxi) De acuerdo con una subvariante de la variante principal xx), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xx) anterior serán tales que:
- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂; o
- 20 - estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 0.
- xxii) De acuerdo con otra subvariante de la variante principal xx), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xx) anterior serán tales que:
- 25 - estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representa CH₂CH₂; o
- estos compuestos son compuestos de la fórmula I como se define en la realización ii) o iv) o como se define en la realización ii) o iv) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y n representa 1.
- 30 xxiii) De acuerdo con otra subvariante más de la variante principal xx), los compuestos de la fórmula I como se define en la variante principal xx) anterior serán compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xi) y A representará CD₂CD₂.
- xxiv) Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xxiii) en donde V representa CH y W representa CH o N.
- 35 xxv) Otra realización de la presente invención se refiere, además a compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) o como se define en la realización i) o iii) tomados junto con cualquiera de las realizaciones v) a xxiii) en donde V representa N y W representa CH.
- 40 xxvi) Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i), iii), v) a xiv), xvi) a xviii), xx) a xxii), xxiv) y xxv) en donde cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa H y A representa CH₂ o CH₂CH₂, haciéndose después referencia a todos estos compuestos como compuestos de la fórmula I_H.
- xxvii) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización xxvi), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxvi) serán tales que V representa CH y W representa CH o N.
- 45 xxviii) En particular, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxvii) serán tales que:
- V representa CH y W representa N;
 - R¹ representa metoxi;

- Z representa O o S (preferiblemente O); y
- A representa CH₂CH₂.

xxix) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización xxvi), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxvi) serán tales que V representa N y W representa CH.

5 xxx) En particular, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxix) serán tales que:

- R¹ representa metoxi;
- Y representa N;
- Z representa O o S (preferiblemente S); y
- A representa CH₂CH₂.

10 xxxi) Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i), iii), v) a xiv), xvi) a xviii), xx) a xxii), xxiv) y xxv) en donde:

- cualquiera de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa D, los otros de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno H y A representa CH₂ o CH₂CH₂,
- o cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa H y A representa CD₂CD₂,

15 haciéndose referencia a continuación a todos estos compuestos como compuestos de la fórmula I_D.

xxxii) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización xxxi), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxxi) serán tales que V representa CH y W representa CH o N.

xxxiii) En particular, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxxii) serán tales que:

- V representa CH y W representa N;

20

- R¹ representa metoxi;
- Z representa O o S (preferiblemente O); y
- A representa CH₂CH₂ o CD₂CD₂.

xxxiv) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización xxxi), los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxxi) serán tales que V representa N y W representa CH.

25 xxxv) En particular, los compuestos de la fórmula I como se define en la realización xxxiv) serán tales que:

- R¹ representa metoxi;
- Y representa N;
- Z representa O o S (preferiblemente S); y
- A representa CH₂CH₂ o CD₂CD₂.

30 xxxvi) Se prefiere particularmente los siguientes compuestos de la fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a iv):

- (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

35 - (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

- (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

- (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

40 - (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol;

5 - (1*S*)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol;

- (1*S*)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol;

10 - (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

como también sus sales, (en particular sus sales farmacéuticamente aceptables).

xxxvii) Otros compuestos preferidos particularmente de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) son los siguientes:

15 - (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

20 - (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;o

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

25 - (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil-d1)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-d4-[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-d1;

30 - (S)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil-d1)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

- (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1;

35 - (S)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1;

- (S)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-d1;

- (S)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil-d1)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

40 - (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-*c*]piridin-7-il)metil-d2)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

así como también sus sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables).

xxxviii) La invención se refiere además a los compuestos de la fórmula I como se define en la realización i) o iii) que son seleccionados del grupo que consiste en los compuestos presentados en la realización xxxvi) y los compuestos presentados en la realización xxxvii). En particular, se refiere también a los grupos de compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste de los compuestos presentados en la realización xxxvi) y los compuestos presentados en la realización xxxvii), grupos de compuestos que corresponden además a una de las realizaciones v) a xxxv), así como también a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

La invención se refiere además a cualquier compuesto individual de la fórmula I seleccionado del grupo que consta de los compuestos presentados en la realización xxxvi) y los compuestos presentados en la realización xxxvii), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tal compuesto individual.

5 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, esto es, de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxxviii), son adecuados para el uso como compuestos quimioterapéuticamente activos en medicina humana y veterinaria y como sustancias para preservar materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todo tipo de materiales orgánicos tales como polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos similares a bacterias. Por lo tanto, ellos son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, como también trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos Grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de sangre y tejidos, que incluyen endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos tales como beta-lactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloramfenicol, tetraciclinas y macrólidos, sin estar limitados a estos; infecciones y abscesos sin complicaciones de la piel y de tejidos blandos, y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (esto es, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos de los grupos C-F (colonias minúsculas de estreptococos), estreptococos *viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas de vías urinarias relacionadas con infección de *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos, 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 toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome del shock tóxico), o estreptococos de los 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 dacriocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. piogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad diseminada por complejo *Mycobacterium avium* (MAC) enfermedad 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*.

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

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

50 Los patógenos de la presente lista deben interpretarse solamente como ejemplos y de ninguna manera como limitantes.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para preparar un medicamento, y son adecuados, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

55 Así como en seres humanos, las infecciones bacterianas pueden ser tratadas también usando compuestos de la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

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

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I en este texto (y notablemente en las realizaciones presentadas anteriormente) se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como sea apropiado y conveniente.

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

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

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

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de la fórmula I (ya sea por los compuestos mismos, sus sales, composiciones que contienen los compuestos o sus sales, usos de los compuestos o sus sales, etc.) se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de las fórmulas I_P, I_{CE}, I_{CEP}, I_H y I_D.

25 Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados también para propósitos de limpieza, por ejemplo para eliminar microbios y bacterias patógenas de elementos quirúrgicos o para hacer aséptico un cuarto o un área. Para tales propósitos, los compuestos de la fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación para pulverización.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos de aquí en adelante.

Preparacion de compuestos de la fórmula I

Abreviaturas:

30 Se usan las siguientes abreviaturas en toda la memoria y en los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
AD-mix β	1,4- <i>bis</i> (dihidroquinidina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
35 Alloc	aliloxicarbonilo
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Cbz	benciloxicarbonil
CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
40 DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
45 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ESI	ionización por Electron-pulverización
5	eq.	equivalente
	éter	éter dietílico
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
10	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Hex	hexano
	Hept	heptano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
15	LC	cromatografía de líquidos
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	MS	espectroscopia de masas
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
25	Pd/CaCO ₃	paladio sobre carbonato de calcio
	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
	Pir	piridina
	rac	racémica
30	t.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado-saturada
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
35	TBME	<i>terc</i> -butilmetiléter
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	T3P	anhídrido propilfosfónico

	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo (trifilo)
	TFA	ácido trifluoroacético
	TF	tetrahidrofurano
5	Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo

Técnicas generales de reacción

Técnica general de reacción 1 (reducción de una cetona o un aldehído en un alcohol):

Se reduce la cetona o el aldehído con un agente reductor de hidruro de boro o aluminio tal como LiBH₄, NaBH₄ o LiAlH₄ en un disolvente tal como THF entre -20 °C y 40 °C. Si se desean derivados de alcohol deuterados, se utilizará como agente reductor NaBD₄ o LiAlD₄. Se han descrito otros procedimientos generales para reducir grupos carbonilo, así como también procedimientos de reducción asimétricos en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC, Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto (1999), Section alcohols and phenols, p. 1075-1087 y p. 1097-1110.

Técnica general de reacción 2 (aminación reductora):

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se realiza en un sistema disolvente que permite la extracción del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación de la mezcla azeotrópica de disolvente-agua o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO₄ o Na₂SO₄). Normalmente, dicho disolvente es tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes tal como DCE/MeOH. La reacción puede catalizarse por restos de ácido (generalmente AcOH). La imina intermedia se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH₄, NaBH(CN)₃ o NaBH(OAc)₃ o por medio de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. La reacción se efectúa entre -10 °C y 110 °C, preferiblemente entre 0 °C y 60 °C. La reacción puede efectuarse también en una vasija. Puede efectuarse también en disolventes próticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo de picolina-borano (*Tetrahedron* (2004), **60**, 7899-7906).

Técnica general de reacción 3 (desprotección de aminas):

Los carbamatos de bencilo se desprotegen mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C). El grupo Boc es eliminado en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como EA, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Alloc es eliminado en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de un depurador de cationes alílicos tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestano entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. Las aminas protegidas por *N*-bencilo son desprotegidas por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo Pd(OH)₂ sobre carbón). Otros procedimientos generales para eliminar grupos protectores de aminas se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York).

Técnica general de reacción 4 (formación de amidas):

El ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina o alcoxilquilamina en presencia de un agente de activación tal como DCC, EDC, HOBt, T3P, HATU o carbonato de di-(*N*-succinimidilo), en un disolvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre -20 °C y +60 °C (ver G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, p. 381). Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse mediante conversión en su correspondiente cloruro ácido por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un disolvente como DCM entre 20 ° y +60 °C. Se puede encontrar otros agentes de activación en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur Toronto (1999), Section nitriles, carboxylic acids and derivatives, p. 1941-1949.

Técnica general de reacción 5 (protección de aminas):

Las aminas generalmente están protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz o Boc. Ellas se obtienen haciendo reaccionar la amina con cloroformiato de alilo o bencilo o dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También se pueden proteger como derivados de *N*-bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. Como alternativa, los derivados de *N*-bencilo pueden obtenerse a través de aminación reductora en presencia de benzaldehído (véase en lo que antecede "Técnicas generales de reacción 2"). Otras estrategias para introducir otros grupos protectores de aminas se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 494-653, T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York).

Técnica general de reacción 6 (oxidación de un alcohol en una cetona o aldehído):

- Los alcoholes pueden transformarse en sus cetonas o aldehídos correspondientes a través de oxidación de Swern (véase D. Swern y col., *J. Org. Chem.* (1978), **43**, 2480–2482), Des-Martin (ver D.B. Des y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* (1983), **48**, 4155) o Ley (usando perrutenato de tetrapropilamonio; ver *Synthesis* (1994), **7**, 639-66) conditions, respectivamente. Se pueden encontrar otros procedimientos en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto (1999), Section aldehydes and ketones, p. 1234-1249.

Técnica general de reacción 7 (activación de alcohol):

- El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pir, ThF o DCM entre -30°C y 50°C. En el caso del triflato o mesilato, se puede usar también Tf₂O o Ms₂O. Estos sulfonatos pueden hacerse reaccionar con halogenuro de sodio tal como NaI o NaBr en MeCN o DMF entre 40°C y 120°C, dando los correspondientes derivados de yoduro. Como alternativa, se pueden obtener también los bromuros o cloruros correspondientes mediante reacción de los derivados de alcohol correspondientes con PBr₃ o PCl₃ respectivamente.

Técnica general de reacción 8 (substitución de aminas):

- El alcohol, activado como un sulfonato o como un derivado de yoduro (véase en lo que antecede “Técnica general de reacción 7”), se hace reaccionar con la amina en presencia de una base orgánica tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DMF entre 20°C y 110°C.

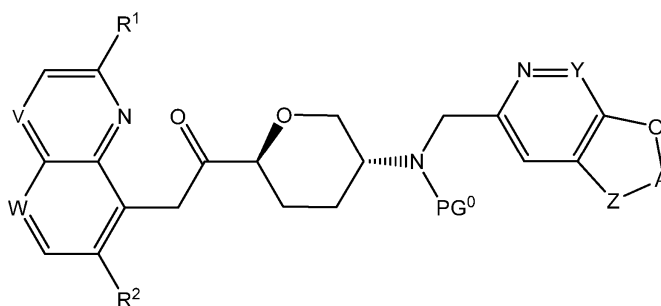
Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de la fórmula I:

- Los compuestos de la fórmula I pueden fabricarse mediante los procedimientos que se presentan a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención

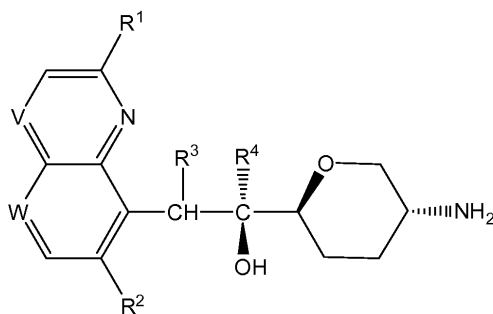
- a) reduciendo los compuestos de fórmula II



II

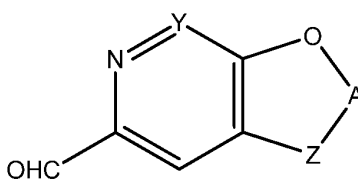
en la que R¹, R², V, W, Y, Z y A son como se define en la fórmula I y PG⁰ representa un grupo protector de amino tal como Cbz, Boc o Fmoc con un reactivo de hidruro tal como LiAlH₄, NaBH₄ o NaBD₄ (véase la técnica general de reacción 1), extrayéndose el grupo protector PG⁰ después siguiendo la técnica general de reacción 3; o

- b) haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula III



III

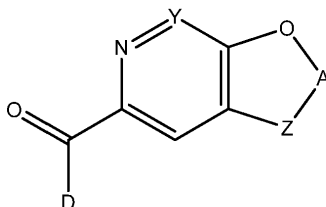
en la que R¹, R², R³, R⁴, V y W son como se define en la fórmula I con los compuestos de la fórmula IV



IV

- 5 en la que A, Y y Z son como en la fórmula I en condiciones de aminación reductora (véase la técnica general de reacción 2), con lo cual, en el caso particular en I que R⁵ o R⁶ es D y el otro es H, la reacción se realiza en presencia de NaBD₄; o

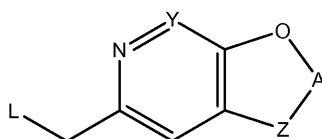
c) haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula III como se define en la sección b) anterior con los compuestos de la fórmula IVa



IVa

- 10 en la que A, Y y Z son como en la fórmula I en condiciones de aminación reductora (Véase la técnica general de reacción 2, de modo que, en el caso concreto en el que cada uno de R⁵ y R⁶ es D, la reacción se realiza en presencia de NaBD₄; o

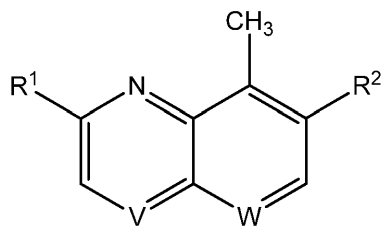
- 15 d) haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula III como se define en la anterior sección b) con los compuestos de la fórmula V



V

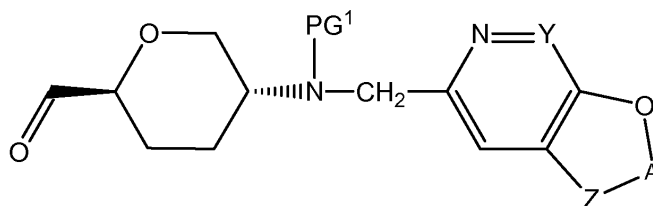
en la que Y, Z y A son como se define en la fórmula I y L representa un halógeno tal como cloro, bromo o yodo o un grupo de la fórmula OSO₂R^a en la que R^a representa alquilo, toliilo o trifluorometilo, siguiendo la técnica general de reacción 8; o

e) haciendo reaccionar el anión obtenido de un compuesto de la fórmula VI



VI

en la que R¹, R², V y W son como se define en la fórmula I con los compuestos de la fórmula VII

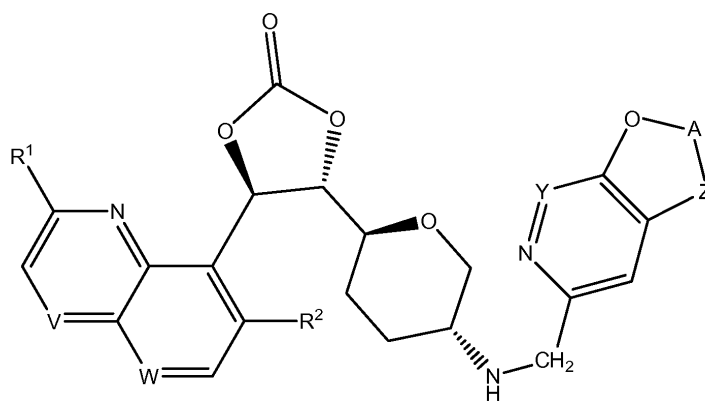


VII

5 en la que Y, Z y A son como se define en la fórmula I y PG¹ es un grupo protector de amino, con lo cual el anión es generado con una base fuerte tal como *n*-BuLi en THF entre -50°C y -100°C y se hace reaccionar después con el aldehído de la fórmula VII entre -78°C y -20°C, el grupo protector PG¹ después es extraído siguiendo la técnica general de reacción 3; o

f) haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula VIII

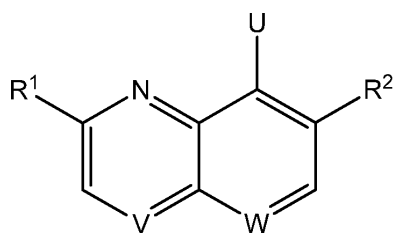
10



VIII

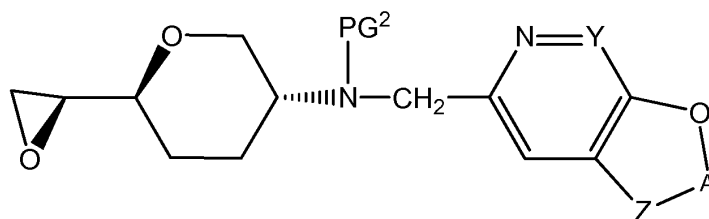
en la que R¹, R², V, W, Y, Z y A son como se define en la fórmula I, con hidrógeno sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o con NaBH₄ o NaBD₄ sobre Pd₂(dba)₃; o

15 g) haciendo reaccionar el anión generado de un compuesto de la fórmula IX



IX

en la que R¹, R², V y W son como se define en la fórmula I y U representa un halógeno tal como bromo o cloro, con un epóxido de la fórmula X



X

- 5 en la que Y, Z y A son como en la fórmula I y PG² representa un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Fmoc, con lo cual el anión es generado por intercambio de metal halógeno con *n*-BuLi en THF entre -50°C y -100°C, el grupo protector PG² después es eliminado siguiendo la técnica general de reacción 3.

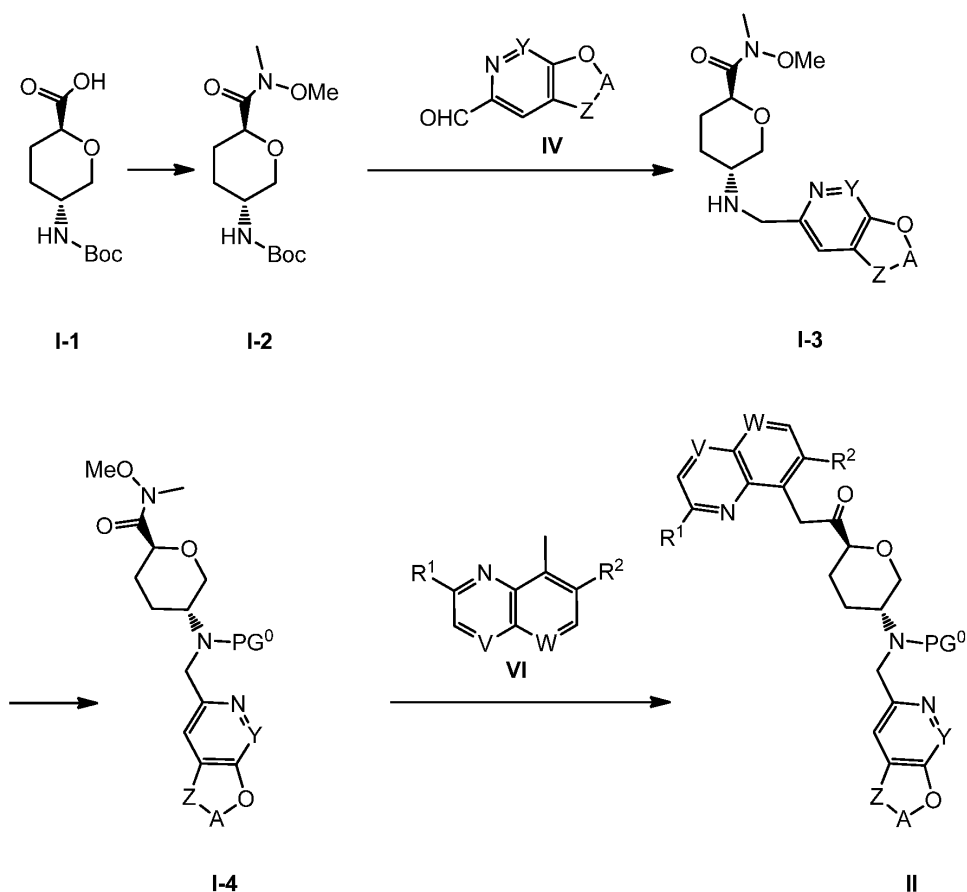
Si se desea, los compuestos de la fórmula I obtenidos así pueden ser convertidos en sus sales, y notablemente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 Además, cada vez que se obtengan los compuestos de la fórmula I en la forma de mezclas de diastereómeros, los diastereómeros pueden ser separados usando procedimientos conocidos por una persona experimentada en la técnica, por ejemplo por HPLC sobre una fase quiral estacionaria tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son en una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como TEA o dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0.8 a 150 mL/min. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse también mediante una combinación adecuada de cromatografía con gel de sílice, HPLC y técnicas de cristalización.

Preparación de los compuestos de las fórmulas ii a x:

Preparación de los compuestos de la fórmula II

- 20 Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 1.

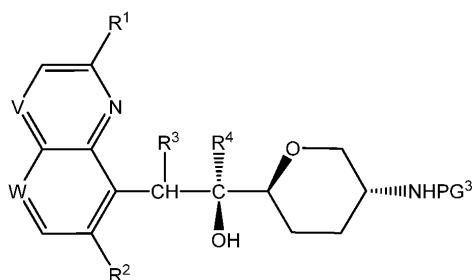


En el Esquema 1, R^1 , V, W, R^2 , Y, Z y A tienen el mismo significado que en la fórmula I y PG^0 es un grupo protector amino tal como Cbz, Boc o Fmoc.

- 5 El derivado de ácido carboxílico conocido de la fórmula I-1 (*Eur. J. Org. Chem.* (2003), 2418-27) puede ser transformado en su correspondiente amida de Weinreb después de la reacción con *N*-metoxi-metanamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC (técnica general de reacción 4). El grupo protector Boc puede ser extraído (técnica general de reacción 3) y se puede hacer reaccionar la amina resultante con los aldehídos de la fórmula IV (técnica general de reacción 2). La amina libre en los intermedios de la fórmula I-3 puede ser protegida con el grupo PG siguiendo la técnica general de reacción 5. Los intermedios resultantes de la fórmula I-4 se pueden hacer reaccionar con los aniones generados por la reacción de los derivados de la fórmula VI con una base fuerte tal como *n*-BuLi en un disolvente tal como THF entre -30°C y -100°C , proporcionando los compuestos de la fórmula II.

Preparación de los compuestos de la fórmula III

- 15 Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse mediante desprotección de los correspondientes compuestos de la fórmula XI



XI

en la que PG³ representa un grupo protector amino tal como Boc, Fmoc o Cbz usando la técnica de reacción general 3.

Preparación de los compuestos de la fórmula IV

5 Los compuestos de la fórmula IV en la que A es CH₂ o CH₂CH₂ se pueden preparar como se describe en la literatura (véanse los documentos WO 02/056882, WO 2004/058144 y WO 2007/071936). Los compuestos de la fórmula IV en la que A representa CD₂CD₂ pueden fabricarse de un modo análogo a los compuestos en los que A es CH₂CH₂ usando BrCD₂CD₂Br, HOCD₂CD₂OH y HSCD₂CD₂OH respectivamente.

Preparación de los compuestos de la fórmula IVa

10 Los compuestos de la fórmula IVa pueden obtenerse por reducción de los ésteres derivados de los aldehídos de la fórmula IV (preparándose dichos ésteres de acuerdo con, por ejemplo, los documentos WO 2007/081597 o WO 2003/087098) con LiAlD₄ seguido por reoxidación con MnO₂.

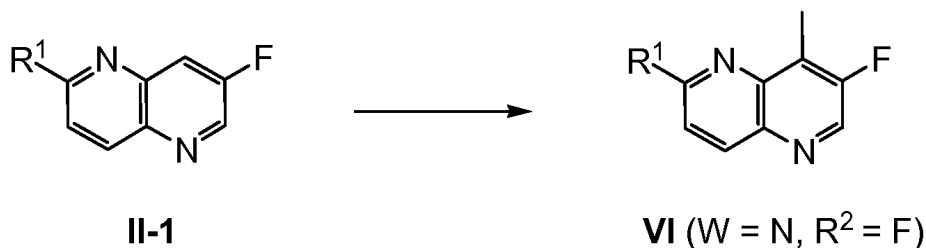
Preparación de los compuestos de la fórmula V

15 Los compuestos de la fórmula V en la que L representa OSO₂R^a pueden obtenerse por activación de los correspondientes derivados de alcohol (L = OH) siguiendo la técnica general de reacción 7. Los compuestos de la fórmula V en la que L representa halógeno pueden obtenerse de los compuestos anteriores al reaccionar con un halogenuro de litio, potasio o sodio siguiendo la técnica general de reacción 7. Los derivados de alcohol requeridos (L = OH y A = CH₂ o A = CH₂CH₂) pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos conocidos (p.ej., el documento WO 2004/058144) o por reducción de los derivados de aldehídos correspondientes de la fórmula IV siguiendo la técnica general de reacción 1. Los derivados de alcohol en los que A es CD₂CD₂ pueden obtenerse por analogía con los procedimientos mencionados antes usando materiales de reacción deuterados apropiados.

Preparación de los compuestos de la fórmula VI

Los compuestos de la fórmula VI en la que V es CH, W es CH o en la que W es N y R² es H pueden prepararse como se describe en la literatura (véanse los documentos WO 00/21948, WO 2006/046552 y WO 2007/081597).

25 Los compuestos de la fórmula VI en la que V es CH, W es N y R² es F pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 2.



30

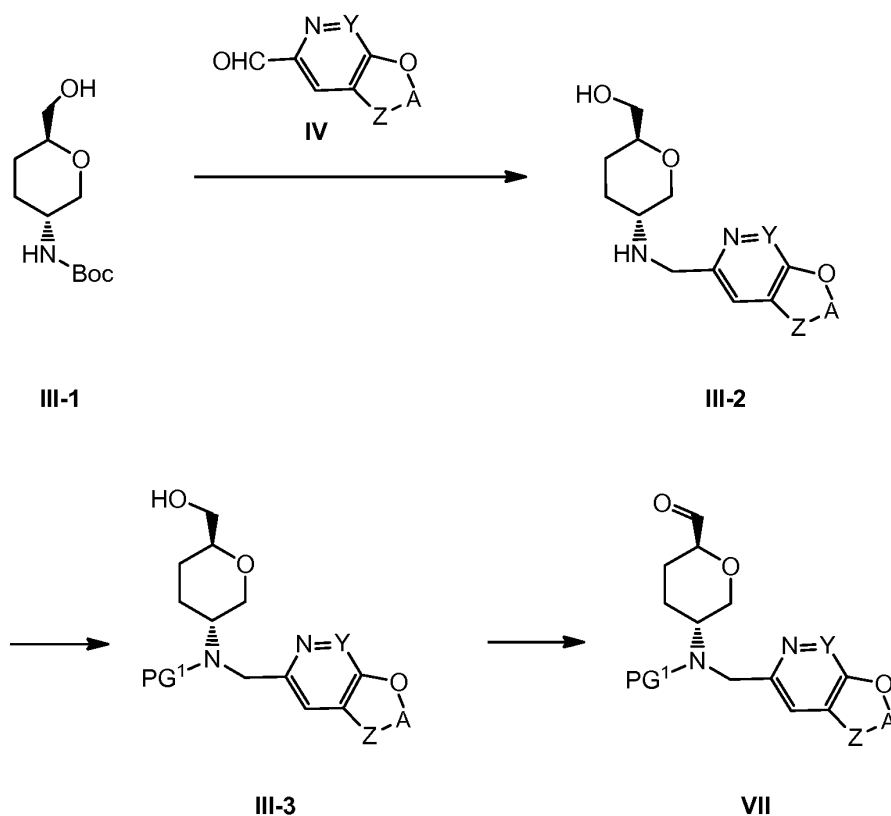
Esquema 2

De acuerdo con esto, los compuestos conocidos de fórmula II-1 (por ejemplo, R¹ = OMe; documento WO 2008/009700) se pueden hacer reaccionar con una base fuerte tal como *n*-BuLi en un disolvente tal como THF entre -30 °C y -100 °C, y el anión resultante se inactiva con yoduro de metilo.

35 Los compuestos de la fórmula VI en la que V es N, W es CH y R² es H o F se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en la literatura (**documento** WO 2007/115947).

Preparación de los compuestos de la fórmula VII

Los compuestos de la fórmula VII pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 3.

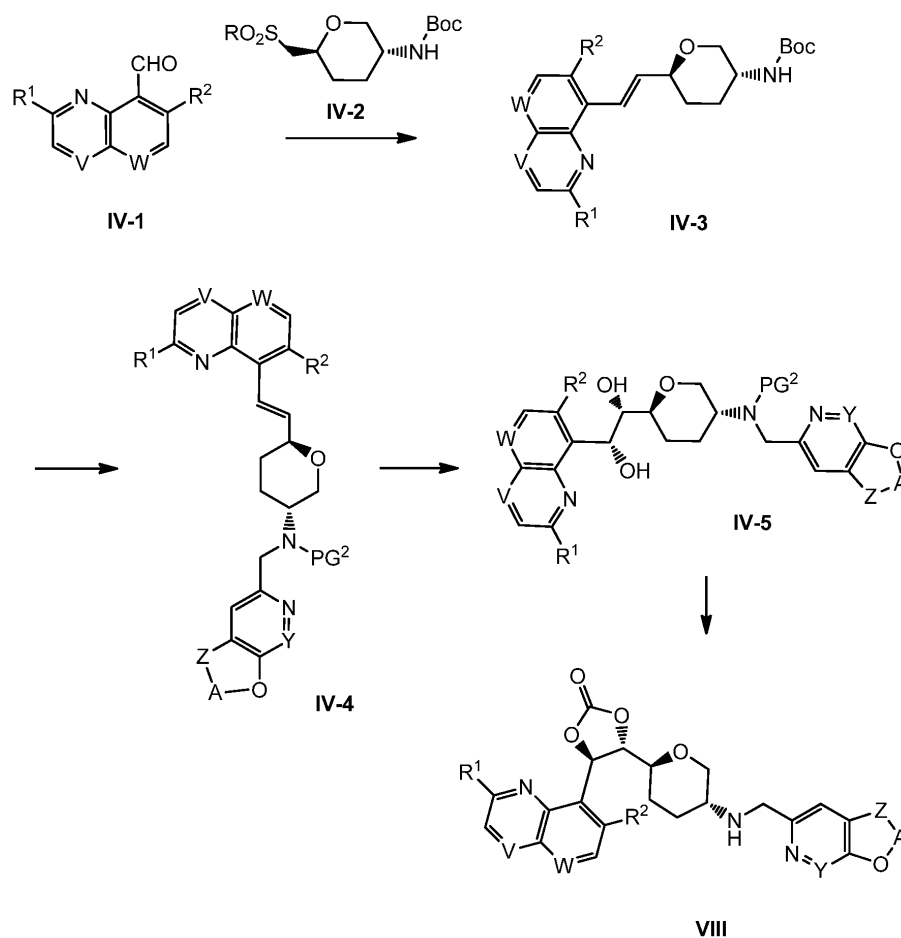
**Esquema 3**

En el Esquema de reacción 3, Y, Z y A tienen el mismo significado que en la fórmula I y PG¹ es un grupo protector amino tal como Cbz o Boc.

- 5 El derivado de alcohol conocido de la fórmula III-1 (*Eur. J. Org. Chem.* (2003), 2418-27) puede desprotegerse (técnica general de reacción 3) y se hace reaccionar con los aldehídos de la fórmula IV en condiciones de aminación reductora (técnica general de reacción 2). El grupo amino en los intermedios de la fórmula III-2 puede protegerse después (técnica general de reacción 5) y los intermedios resultantes de la fórmula III-3 se pueden oxidar en los aldehídos correspondiente de la fórmula VII (técnica general de reacción 6).

10 **Preparación de los compuestos de la fórmula VIII**

Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 4



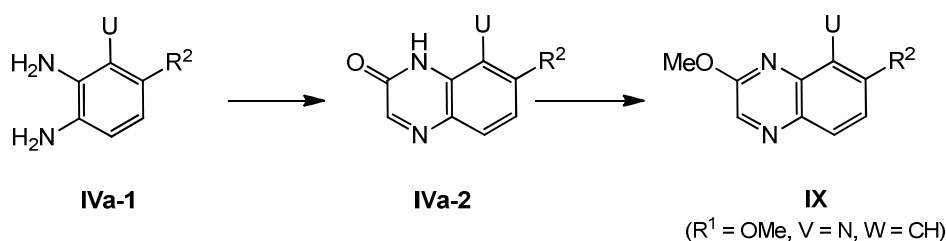
En el Esquema 4, R^1 , R^2 , V, W, Y, Z y A tienen el mismo significado que en la fórmula I, PG^2 es un grupo protector amino tal como Cbz o Boc y R es 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il o benzotiazol-2-il.

- 5 De acuerdo con esto, las sulfonas de la fórmula IV-2 (preparadas de acuerdo con el documento WO 2006/032466) y los aldehídos de la fórmula IV-1 pueden acoplarse en presencia de una base tal como KHMDS o LiHMDS en un disolvente tal como 1,2-dimetoxietano, DMF o tolueno como reseñó Blakemore, P.R. en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2002), 2563-2585. Los derivados de (*E*)-alqueno de la fórmula IV-3 pueden desprotegerse (técnica general de reacción 3) y las aminas libres resultantes pueden hacerse reaccionar con los aldehídos de la fórmula IV en condiciones de aminación reductora (técnica general de reacción 2). Las aminas libres pueden protegerse después (técnica general de reacción 5), proporcionando los intermedios de la fórmula IV-4. Estos intermedios pueden transformarse en los derivados quirales de *cis*-diol correspondientes por tratamiento con 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. Los *cis*-dioles quirales de la fórmula IV-5 pueden transformarse en los carbonatos cíclicos correspondientes mediante tratamiento con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pir, o con carbonildiimidazol 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 . Estos carbonatos cíclicos pueden convertirse después en los compuestos de la fórmula VIII por extracción de los grupos protectores PG^2 (técnica general de reacción 3). En el caso particular en el que PG^2 representa Cbz, la hidrogenólisis de los intermedios de la fórmula IV-5 conduce directamente a la formación de los compuestos de la fórmula I.

Preparación de los compuestos de la fórmula IX

Los compuestos de la fórmula IX en la que V es CH y W es CH o N se encuentran disponibles comercialmente o pueden obtenerse de acuerdo con los documentos WO 2008/003690, WO 2006/125974, WO 2006/032466, WO 2005/019215 o WO 2004/058144.

- 25 Los compuestos de la fórmula IX en la que V es N, W es CH y R^1 es metoxi pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 4a.

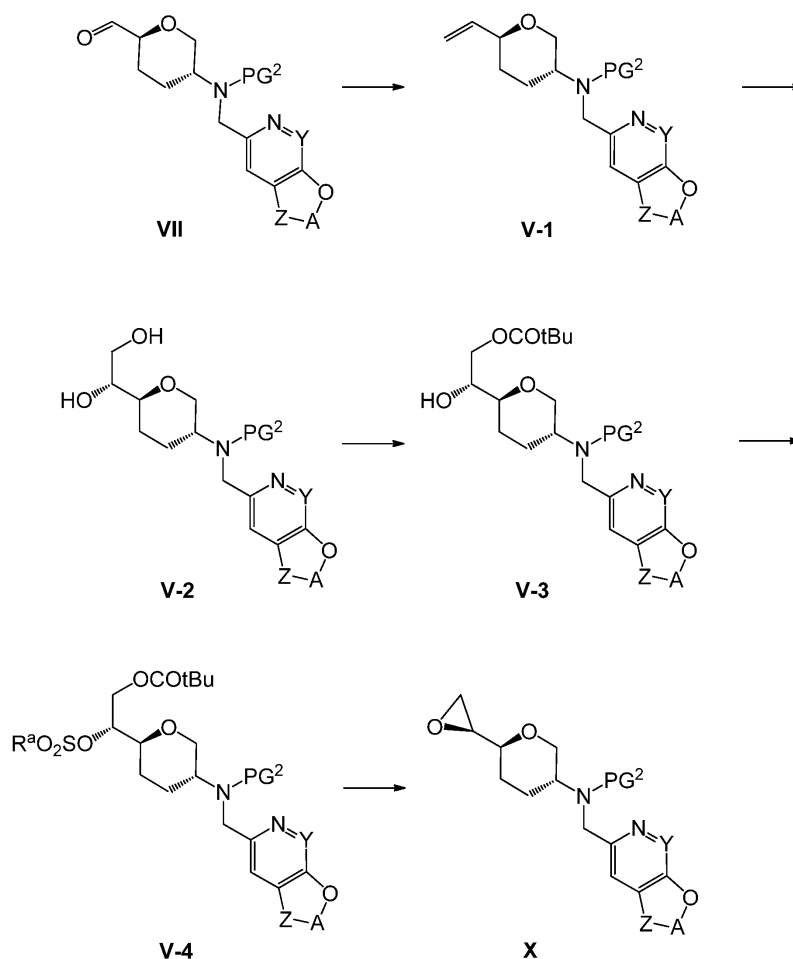


Esquema 4a

De acuerdo con esto, los compuestos de la fórmula IX en la que V es N, W es CH y R¹ es metoxi pueden obtenerse haciendo reaccionar (por ejemplo) 3-cloro-4-fluoro-1,2-bencenodiamina (CAS 132915-81-2; comercial) o 3-bromobenceno-1,2-diamina (CAS 1575-36-6; comercial) con glicoxalato de metilo. Los compuestos resultantes de la fórmula IV-2 se pueden hacer reaccionar después secuencialmente con POCl₃ o POBr₃ seguido por NaOMe en metanol, proporcionando los compuestos de la fórmula IX en donde V es N, W es CH, U es Cl o Br y R¹ es metoxi.

Preparación de los compuestos de la fórmula X

Los compuestos de la fórmula X pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 5.



Esquema 5

En el Esquema de reacción 5, Y, Z y A tienen el mismo significado que en la fórmula I, PG² representa un grupo protector de amino tal como Boc o Cbz y R^a representa alquilo, CF₃ o toliilo.

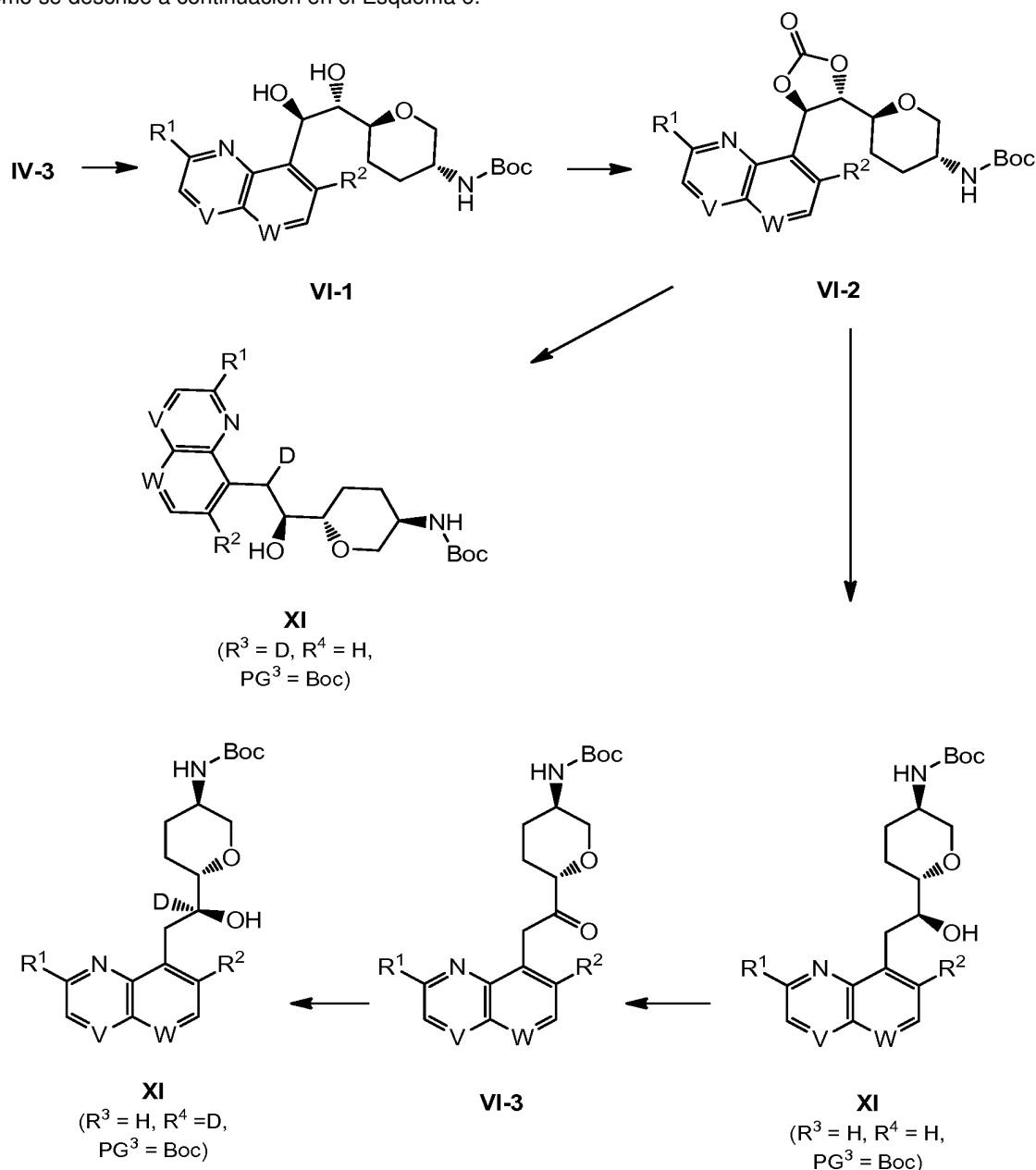
Los aldehídos de la fórmula VII se pueden hacer reaccionar con metilentrifenilfosforano, proporcionando los derivados de vinilo intermedios de la fórmula V-1 que pueden ser sometidos a *cis*-dihidroxilación utilizando AD-mix α . Los derivados de diol intermedios de la fórmula V-2 pueden monoprotectarse con un grupo protector tal como pivaloilo mediante reacción con cloruro de pivaloilo en presencia de una base tal como TEA o DIPEA. La función alcohol secundario puede activarse después como un sulfonato (técnica general de reacción 7) y los epóxidos

pueden obtenerse finalmente haciendo reaccionar los intermedios de la fórmula V-4 con una base tal como NaOMe en MeOH.

Preparación de los compuestos de la fórmula XI:

5 Los compuestos de la fórmula XI en la que R³ o R⁴ representa H pueden prepararse como se describe en el documento WO 2006/032466.

Los compuestos de la fórmula XI en donde uno de R³ o R⁴ es D y el otro es H y PG³ es Boc pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema 6.



Esquema 6

10 En el Esquema de reacción 6, R¹, R², V, W y Z tienen el mismo significado que en la fórmula I.

Los derivados olefínicos de la fórmula IV-3 pueden dihidroxilarse en cis mediante tratamiento con 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. Los *cis*-dioles quirales de la fórmula VI-1 pueden transformarse en los correspondientes carbonatos cíclicos de la fórmula VI-2 mediante tratamiento con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base orgánica tal como TEA o Pir, o con carbonildiimidazol 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.

15

Estos carbonatos cíclicos pueden transformarse en los derivados deuterados análogos de la fórmula XI en donde R³ es D, R⁴ es H y PG³ es Boc después de la reacción con NaBD₄ en presencia de catalizadores tales como Pd₂(dba)₃ o en los derivados análogos de la fórmula XI en donde R³ es H, R⁴ es H, y PG³ es Boc después de la reacción con NaBH₄ en presencia de catalizadores tal como Pd₂(dba)₃ o a través de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. Los derivados de alcoholes resultantes pueden oxidarse en los correspondientes derivados de cetona de la fórmula VI-3 usando la técnica general de reacción 6 y seguir siendo reducidos a los derivados correspondientes de la fórmula XI en donde R³ es H, R⁴ es D y PG³ es Boc con NaBD₄.

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

10 Ejemplos

En la siguiente sección, a menos que se manifieste en contra, el "tratamiento acuoso usual" significa que después de la extracción de la capa acuosa con un disolvente apropiado, las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas hasta quedar secas.

15 Todas las temperaturas se expresan en °C. Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN de ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm en relación con el disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, amp. = amplio, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Alternativamente, los compuestos fueron caracterizados por LC-MS (Sciex API 2000 con la Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrípulo Agilent MS 6140 con la Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas para TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄). A menos que se mencione algo distinto, los compuestos 20 fueron purificados por cromatografía sobre gel de sílice 60A. Como se usa NH₄OH para CC es acuoso al 25%.

Ejemplo 1: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

25 A una solución de (1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol (0,12 g; 0,4 mmol; preparada de acuerdo con el documento WO 2006/032466) en MeOH (1,5 ml) y DCE (6 ml) se agregaron tamices moleculares de 3Å (1,2 g) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,07 g, 0,4 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 02/056882). La mezcla se agitó a 50 C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó NaBH₄ (0,09 g, 2,29 mmol). La reacción continuó durante 1 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM-MeOH (9-1, 30 ml) y se filtró. El sólido se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y la capa acuosa se extrajo tres veces mediante DCM-MeOH (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,125 g, 70% de rendimiento).

35 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,63 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,24-4,28 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (m superpuesto, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,68 (sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,42 (dd, J = 3,8, 12,9 Hz, 1H); 3,09 (ddd, J = 2,1, 3,9, 11,1 Hz, 1H); 2,96 (dd, J = 9,0, 12,9 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,42 (m superpuesto, 1H); 2,07 (s amplio, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,15 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 453.0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₈N₄O₅.

40 Ejemplo 2: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

45 A partir de (1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol (0.1 g, 0.33 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) y 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (0,06g, 1 eq.; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/071936), y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,008 g, rendimiento 8%). El compuesto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

EM (ESI, m/z): 454,3 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₅.

Ejemplo 3: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

50 3.i. Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(4R,5R)-5-(3-fluoro-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 de Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1,2-dihidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (5,56 g, 12,71 mmol; preparada de acuerdo con el documento WO 2006/032466) en DCM (115 ml) se agregaron Pir (6,13 ml, 76,25 mmol) y trifosgeno (1,89 g, 6,35

mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 min y se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a sequedad. El residuo se evaporó conjuntamente dos veces con tolueno para dar el carbonato del título como un sólido blanco (4,56 g, rendimiento 77%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 5,07 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,08 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 1,32-1,51 (m, 2H); 1,36 (s, 9H),

EM (ESI, m/z): 464.0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₃O₇F.

10 **3.ii. Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(1S)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-hidroxi-ethyl]-tetrahidropiran-3-il}-carbámico:**

15 A una solución del intermedio 3.i (5.92 g, 12.77 mmol) en una solución de EA (120 mL) y MeOH (15 mL) se agregó 20% de Pd(OH)₂/C (humedecido, 5.40 g). La reacción fue agitada 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno a 45°C. Después de enfriar a t.a., el catalizador se extrajo por filtración, y fue lavado con una mezcla de EA-MeOH (9-1, 100 mL). El filtrado fue concentrado a sequedad y el residuo fue sometido a cromatografía (EA-Hept 4-1 a EA-MeOH 9-1) para dar primero el compuesto completamente reducido (0.52 g), y después el compuesto del título como un sólido de color gris pálido (3.18 g, rendimiento 59%).

MS (ESI, m/z): 422.1 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₃O₅F.

20 **3.iii. (1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidropiran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

Una solución del intermedio 3.ii (3,18 g, 7,54 mmol) en TFA (30 ml) se agitó a t.a. por 20 min. Después de concentrarla a sequedad, se dividió el residuo entre una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y DCM-MeOH (9-1, 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 12 usando NaOH ac. al 32%. La capa acuosa se extrajo cinco veces con la misma mezcla. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar la amina del título como un sólido blanquecino (1.92 g, rendimiento 79%).

25 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,77 (ddd, J = 1,8, 4,4, 8,2 Hz, 1H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,05-3,16 (m, 2H); 2,81 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,53 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 2H); 1,32 (s, amp, 2H); 1,12 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 322.2 [M+H⁺] para C₁₆H₂₀N₃O₃F.

30 **3.iv. (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

35 A partir del intermedio 3.iii (0,5 g, 1,55 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0.262 g, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo después de purificar mediante dos procedimientos de CC (el producto obtenido después de la primera CC con DCM-MeOH 93-7 que contenía 0.7% de NH₄OH ac. como eluyente se purificó mediante una segunda CC con EA-MeOH 9-1, después DCM-MeOH 9-1 que contenía 1% de NH₄OH ac. como eluyentes) como un aceite incoloro (0.477 g, rendimiento 65%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,24-4,28 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,68 (sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,16 (s amp, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

40 EM (ESI, m/z): 471.2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₄O₅F.

Ejemplo 4: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

45 A partir de (1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidropiran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol (0,053 g, 0,165 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) y 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (0,028 g, 1 eq.; preparado de acuerdo con el documento WO 2007/071936), y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,020 g, rendimiento 26%). El compuesto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

50 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,46-4,51 (m, 2H); 4,35-4,40 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,86-3,96 (m, 2H); 3,83 (s amp, 2H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,06-3,16 (m, 2H); 2,91 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,41 (m superpuesto, 1H); 2,21 (s amp., 1H); 2,01 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,20 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 472.2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₅O₅F.

Ejemplo 5: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:

5.i. *Éster terc-butílico del ácido (E)-{(3R,6S)-6-[2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-vinil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

5 Una mezcla de 7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-carbaldehído (5 g, 24,6 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO 2008/126024) y Éster terc-butílico de ácido (3R,6S)-[6-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (10,32 g, 24,36 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466) en DME (104 ml) se enfrió a -60°C. Gota a gota se añadió una solución de LiHMDS (1 M en THF, 42 mL) durante 30 min. La reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura antes de calentarla lentamente hasta la t.a. Se agregó agua (80 ml) y EA (80 ml).
10 Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo (10,5 g) pasó adelante sin purificación adicional. Los datos analíticos se obtuvieron triturando una pequeña porción del crudo en éter dietílico.

15 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 9,1, 10,3 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,2, 16,7 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 5,6, 16,7 Hz, 1H) 6,79 (m, 1H); 3,99 (s, 3H), 3,84-3,99 (m, 2H); 3,37 (m, 1H); 3,08 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 1,82-1,95 (m, 2H); 1,42-1,54 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

EM (ESI, m/z): 403,2 [M+H⁺] para C₂₂H₂₇N₂O₄F.

5.ii. *Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(1R,2R)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-1,2-dihidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

20 A una mezcla del intermedio 5.i (10,5 g, 26 mmol) en 2-metil-2-propanol (130 ml), agua (130 ml) y EA (5 ml) se agregó sucesivamente, a t.a., metanosulfonamida (2,5 g) y AD-mix β (36 g). A la mezcla de reacción se añadió bisulfito sódico (39 g) en porciones. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 19:1) para dar el diol del título como una espuma blanquecina (9,0 g, 20,6 mmol).
25

EM (ESI, m/z): 437,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₉N₂O₆F.

5.iii. *Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(4R,5R)-5-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

30 A partir del intermedio 5.ii (9,0 g 20,6 mmol) y trifosgeno (3,06 g) y usando el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3.i., se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (7,0 g, rendimiento 73%).

EM (ESI, m/z): 463,1 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₂O₇F.

5.iv. *Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(1S)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-1-hidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

35 A una solución del intermedio 5.iii (0,86 g, 1,86 mmol) en EtOH (16 ml) se agregó formiato de amonio (0,56 g, 9,29 mmol) 5% de Pd/CaCO₃ (0,08 g) y 10% de Pd/C (0,004 g). La reacción prosiguió durante 2 h a t.a. Los catalizadores se retiraron mediante filtración, y se concentraron al vacío. Se agregó agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept 1-2 a 1-1) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,580 g, rendimiento 74%).

40 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,77 (dd, J = 6,2, 8,8 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,68 (m, 1H); 4,39 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,78-3,90 (m, 2H); 3,27-3,39 (m, 2H) 3,01-3,12 (m, 2H); 2,92 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,48-1,68 (m, 2H); 1,36 (s, 9H), 1,32 (m, 1H),

EM (ESI, m/z): [M+H⁺] para C₂₂H₂₉N₂O₅F.

5.v. *(1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:*

45 A partir del intermedio 5.iv (0,577 g, 1,37 mmol) y usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1, se obtuvo la amina del título como una espuma de color beige (0,441 g, rendimiento 100%).

EM (ESI, m/z): 321,2 [M+H⁺] para C₁₇H₂₁N₂O₃F.

5.vi. *(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:*

50 A partir del intermedio 5.v (0,15 g, 1,55 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,078 g, 1 eq.) y

usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título después de purificar mediante dos procedimientos de CC (el producto obtenido después de la primera CC con DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac. como eluyente se purificó mediante una segunda CC con EA-MeOH 9-1, después DCM-MeOH 9-1 que contenía 1% de NH₄OH ac. como eluyentes) como un aceite incoloro (0,068 g, rendimiento 31%).

- 5 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,76 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,29-4,35 (m, 3H); 4,23-4,28 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,95 (m superpuesto, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,68 (sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,02-3,13 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,44 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,10 (m, 2H); 1,61 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 470.1 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₃O₅F.

10 **Ejemplo 6: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

6.i. *Éster 2,3-Dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetílico de ácido metanosulfónico:*

- 15 A una suspensión de (2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-il)-metanol (0,150 g, 0,8 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2004/058144) en DCM (4 ml), enfriada hasta 0°C, se añadió TEA (0,228 ml, 1,6 mmol, 2 eq.) y MsCl (0,076 ml, 0,98 mmol, 1,2 eq.). La reacción se agitó a la misma temperatura. Se añadió MsCl (0,013 ml, 0,16 mmol) después de 30 min. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y DCM (20 ml). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3) para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (0,210 g, rendimiento 98%).

- 20 EM (ESI, m/z): 262.0 [M+H⁺] para C₉H₁₁NO₄S₂.

6.ii. *(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:*

- 25 A una solución del intermedio 3.iii (0,08 g, 0,25 mmol) y del intermedio 6.i (0,065 g, 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,104 ml, 0,625 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C durante toda la noche. El disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se filtró a través de hidromatrix[®] (tratada previamente con una solución saturada de NaHCO₃) usando DCM-MeOH (9-1) como eluyente. El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó el residuo mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contenía 0,5% de NH₄OH ac.) para dar el compuesto del título como una espuma de color beige (0,045 g, rendimiento 37%).

- 30 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,33-4,37 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,84-3,97 (m, 2H); 3,68 (Sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,22-3,26 (m, 2H); 3,06-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 1,96-2,08 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 487,3 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₄O₄FS.

35 **Ejemplo 7: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol:**

A partir del intermedio 5.v (0,08 g, 0,25 mmol) y el intermedio 6.i (0,065 g, 0,25 mmol) se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color beige (0,040 g, 85% de pureza). La mezcla de reacción cruda se purificó mediante CC (DCM-MeOH 19-1 que contenía 0,5% de NH₄OH ac.).

EM (ESI, m/z): 486,1 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₃O₄FS.

40 **Ejemplo 8: (1S)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol:**

8.i. *Éster 3-Oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetílico de ácido metanosulfónico:*

- 45 A partir de (3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-il)-metanol (preparado como se describe en el documento WO 2004/058144; 0,450 g, 2,66 mmol) se obtuvo el mesilato del título como un aceite de color púrpura (0,468 g, rendimiento 71%) usando el procedimiento del Ejemplo 6, etapa 6.i.

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,07 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 5,87 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,31 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 248,0 [M+H⁺] para C₈H₉NO₄S₂.

8.ii. *(1S)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol:*

- 50 A partir del intermedio 3.iii (0,08 g, 0,25 mmol) y el intermedio 8.i (0,061 g, 0,25 mmol), se obtuvo el compuesto del

título como una espuma de color beige (0,030 g, rendimiento 25%) usando el procedimiento del Ejemplo 6, etapa 6.ii. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3 que contenía 0,3% de NH₄OH ac.).

5 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,80 (s, 2H); 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,84-3,98 (m, 2H); 3,71 (Sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,06-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,11 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,20 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 487,3 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₄O₄FS.

Ejemplo 9: (1S)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-1-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol:

10 A partir del intermedio 5.v (0,085 g, 0,265 mmol) y el intermedio 8.i (0,065 g, 0,265 mmol), se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color beige (0,035 g, rendimiento 35%). La mezcla de reacción cruda se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3 que contenía 0,3% de NH₄OH ac.).

EM (ESI, m/z): 472,4 [M+H⁺] para C₂₅H₂₈N₃O₄FS.

15 **Ejemplo 10: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

10.i. 6-clorometil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina:

20 A partir de (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)-metanol (preparado como se describe en el documento WO 2004/058144; 0,7 g, 4,27 mmol), se obtuvo el cloruro del título como un sólido de color pardo (0,205 g, rendimiento 26%) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, etapa 6.i (durante el curso de la reacción de mesilación tuvo lugar una formación posterior de cloruro).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,10 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,21-4,25 (m, 2H); 2,76-2,82 (m, 2H); 1,99-2,07 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 1842,4 [M+H⁺] para C₉H₁₀NOCl.

25 10.ii. (1S)-1-((2S,5R)-5-[(3,4-dihidro-2H-pirano [2,3-c]piridin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:

A partir del intermedio 3.iii (0,08 g, 0,25 mmol) y el intermedio 10.i (0,050 g, 0,27 mmol), se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color beige (0,015 g, rendimiento 13%) usando el procedimiento del Ejemplo 6, etapa 6.ii. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3 que contenía 0,3% de NH₄OH ac.).

30 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,72 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,12-4,17 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,86-3,99 (m, 2H); 3,70 (Sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,06-3,16 (m, 2H); 2,91 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,69-2,75 (m, 2H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 1,86-2,08 (m, 4H); 1,66 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 469,0 [M+H⁺] para C₂₅H₂₉N₄O₄F.

35 **Ejemplo 11: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

40 A una solución de 6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftaleno-3-carbaldehído (0,502 g, 80% de pureza, 2,2 mmol) en MeOH (15 mL), calentada a 45°C se agregó el intermedio 3.ii (0,706 g, 2,2 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 5 min. Se dejó la solución agitándose a t.a. durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH₄ (0,260 g) en una porción. Se añadió DCM (5 ml) y la reacción continuó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y NaHCO₃ sat. (30 ml). Las dos capas se decantaron y se extrajo la capa acuosa una vez con DCM-MeOH (9-1, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9-1 que contenía 1% de NH₄OH ac.) para dar una espuma blanca. El sólido se recrystalizó en 2-propanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,43 g).

45 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,51-4,59 (m, 3H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,81 (s amp., 2H); 3,24-3,35 (m, 3H); 3,05-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,42 (m superpuesto, 1H); 2,21 (s amp., 1H); 2,01 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 488,7 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₅O₄FS.

50 **Ejemplo 12: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:**

12.i. 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído:

Se agregó a una solución de DIPA (22,3 ml) en THF (150 ml) a -20°C, *n*-BuLi (2,3M, 63,7 ml, 159 mmol). La mezcla se agitó a -20°C durante 10 min. Después de enfriar a -78°C, se agregó una solución de 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-quinoxalina (27,1 g, 127,4 mmol) en THF (100 ml + 10 ml aclarado) durante 40 min. La mezcla rojiza se agitó a -78°C durante 40 min. Se agregó DMF (15 ml) manteniendo la temperatura interna bajo -70°C. La reacción continuó por 20 min. Se agregó AcOH (15 mL). Una vez que la mezcla se calentó hasta la t.a., se añadió HCl 3M (180 ml) y EA (500 ml). Se siguió diluyendo la mezcla con EA (400 ml) hasta que se obtuvieron dos capas transparentes. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ ac. Sat. (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, filtrada y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se trituró con una mezcla de éter-EA m (1-1, 250 mL), se lavó con éter (2 x 100 ml), y se secó a alto vacío para dar el aldehído del título como un sólido de color beige (23 g, rendimiento 76%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 10,96 (dd, J = 0,9, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 5,6, 9,4 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 0,6, 9,1, 10,5 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H).

12.ii. 6-Fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído:

Se suspendió el intermedio 12.i (23 g, 95,6 mmol) en THF (750 ml) y se añadió TEA (26,6 ml). La solución transparente resultante se trató con 10% de Pd/C (5 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 75 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, usándose agua (100 ml) para lavar los sólidos. Las dos capas se extrajeron con EA (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se trituró en éter y los sólidos se retiraron mediante filtración y se secaron en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color beige (16.6 g, rendimiento 84%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 11,15 (dd, J = 0,6, 1,5 Hz, 1H); 8,24 (dd, J = 5,6, 9,4 Hz, 1H); 7,38 (ddd, J = 0,6, 9,4, 10 Hz, 1H); 4,14 (s, 3H).

12.iii. (1S)-1-((2S,5R)-5-amino-tetrahydro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

A partir del intermedio 12.ii, (3,02 g, 14,64 mmol) y éster *terc-butílico* del ácido (3R,6S)-[6-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico (6,20 g, 14,64 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466), se obtuvo la amina del título como un sólido blanco (1,53 g, 4,76 mmol) usando secuencialmente los procedimientos del Ejemplo 5, etapas 5.i (acoplamiento de Julia, rendimiento 58%, EM (ESI, m/z): 404,3 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₃O₄F) y 5.ii (dihidroxilación asimétrica, rendimiento >100%, EM (ESI, m/z): 438,3 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₃O₆F), del Ejemplo 3, etapa 3.i (formación de carbonato, rendimiento 64%, EM (ESI, m/z): 438,3 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₃O₇F), del Ejemplo 5, etapa 5.iv (hidrogenólisis, rendimiento 65%, EM (ESI, m/z): 422,3 [M+H⁺] para C₂₁H₂₈N₃O₅F) y del Ejemplo 3, etapa 3.ii (desprotección de Boc, rendimiento 78%). Si es necesario, los intermedios crudos se purificaron mediante CC usando un sistema eluyente apropiado.

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,54 (s, 1H); 7,89 (dd, J = 5,9, 9,1 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,75-3,85 (m, 2H); 3,29 (m superpuesto, 1H); 3,00-3,13 (m, 2H); 2,80 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,55 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,44-1,65 (m, 2H); 1,30 (s amp., 2H); 1,11 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 322.4 [M+H⁺] para C₁₆H₂₀N₃O₃F

12.iv. (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

A partir del intermedio 12.iii (0,065 g, 0,22 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,035 g, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título después de purificar mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac. como eluyente) como un aceite incoloro (0,04 g, rendimiento 40%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,53 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,89 (dd, J = 5,6, 9,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H); 4,38 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,29-4,34 (m, 2H); 4,23-4,28 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,65 (Sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,29 (m superpuesto, 1H); 3,03-3,13 (m, 2H); 2,88 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,42 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,06 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,17 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 471,2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₄O₅F.

Ejemplo 13: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

A partir del intermedio 12.iii (0,296 g, 0,9223 mmol) y 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (0,153 g, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,122 g, rendimiento 28%). El compuesto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

RMN de ^1H (d6-DMSO) δ : 8,53 (s, 1H); 7,88 (dd, J = 5,9, 9,1 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,47-4,50 (m, 2H); 4,35-4,40 (m, 3H); 4,06 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,75-3,84 (m, 3H); 3,27 (m superpuesto, 1H); 3,03-3,12 (m, 2H); 2,88 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,25 (s amp., 1H); 2,00 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

5 EM (ESI, m/z): 472,2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₅O₅F.

Ejemplo 14: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

10 A partir del intermedio 12.iii (57 mg, 0,177 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (33 mg, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (27 mg, rendimiento 31%). El compuesto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

EM (ESI, m/z): 487,2 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₄O₄FS.

Ejemplo 15: (1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol:

15 A una solución del intermedio 12.iii (1,01 g, 3,14 mmol) en MeOH (19, ml), calentada a 50°C se agregó 6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-carbaldehído (0,57 g, 3,14 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH₄ (0,18 g, 4,71 mmol, 1,5 eq.). Después de 30 min más se añadió NaBH₄ (0,06 g, 2,36 mmol, 0,75 eq.). Se añadió NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). El disolvente se extrajo al vacío hasta que no se separaron por destilación más volátiles. Se agregó después DCM-MeOH (9-1, 50 ml). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM-MeOH (9-1, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El sólido se purificó mediante CC (EA-MeOH 9-1 luego mediante DCM-MeOH 19-1 que contenía 0,5% de NH₄OH ac. a DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% NH₄OH) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,9 g).

25 RMN de ^1H (d6-DMSO) δ : 8,53 (s, 1H); 7,89 (dd, J = 5,9, 9,1 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,46 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 4,54-4,59 (m, 2H); 4,39 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,75-3,84 (m, 3H); 3,25-3,32 (m, 3H); 3,03-3,12 (m, 2H); 2,88 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,42 (m superpuesto, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,16 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 488,7 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₅O₄FS.

30 **Ejemplo 16: (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)metil-d1)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:**

A partir del intermedio 3.iii (0,054 g, 0,169 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,028 g, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1 (con la única excepción que se usó NaBD₄ como agente reductor), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,026 g, rendimiento 32%). El producto crudo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

35 RMN de ^1H (d6-DMSO) δ : 8,71 (s, 1H); 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,23-4,27 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,09-1,94 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 472,4 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₅DF.

40 **Ejemplo 17: (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-d4-[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino) tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:**

17.i. Acetato de (4-(2-bromoetoxi-d4)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)metilo:

45 A una solución de acetato de 5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilo (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/014580; 1,6 g, 5,28 mmol) en DMF (16 ml) se añadió K₂CO₃ (1,46 g, 10,5 mmol) y d4-dibromoetano (2,25 ml, 26 mmol). La reacción se agitó a 75°C durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se dividió entre agua y EA. La capa acuosa se extrajo varias veces con EA (5 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo aceitoso se purificó mediante CC (EA/Hept 1:1 a 4:1 a 1:0), dando el intermedio del título como un sólido de color beige (1,49 g, rendimiento 68%).

50 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 8,16 (s, 1H); 7,34-7,38 (m, 2H); 6,88-6,92 (m, 2H); 6,87 (s, 1H); 5,11 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 414,2 [M+H⁺] para C₁₈H₁₆NO₅BrD₄.

17.ii. *Clorhidrato de 4-(2-bromoetoxi-d4)-6-(hidroximetil)piridin-3-ol:*

Una mezcla del intermedio 17.i (1,49 g, 3,6 mmol) en una mezcla de AcOH – HCl conc. (2-1, 15 ml) se calentó hasta 60°C durante 1 h. Los disolventes se extrajeron al vacío y el residuo se trituró en éter, proporcionando el compuesto del título como un sólido de color beige (1,01g, rendimiento 97%).

5 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 11,36 (s amp., 1H); 8,12 (s, 1H); 7,52 (s, 1H), 4,70 (s, 2H).

17.iii. *(2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-d4-[2,3-c]piridin-7-il)metanol:*

10 A una solución del intermedio 17.ii (1,01 g, 3,50 mmol) en DMF (15 ml) se agregó K₂CO₃ (0,968 g, 7,0 mmol). La mezcla se calentó a 75°C por 3 h. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se recogió en una cantidad mínima de agua y se extrajo con EA (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,5 g, rendimiento 85%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 7,98 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

17.iv. *2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-d4-[2,3-c]piridin-7-carbaldehído:*

15 A una solución del intermedio 17.iii (508 mg, 2,97 mmol) en DCM (15 ml) se agregó MnO₂ (1,3 g, 14,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 24 h, se filtró sobre Celite y se lavó con DCM (100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad. El sólido se purificó mediante CC (DCM-MeOH 49-1), proporcionando el aldehído del título como un sólido blanco (0,429 g, rendimiento 85%).

RMN de ¹H (d6-DMSO): 9,79 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,40 (s, 1H).

20 17.v. *(1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-d4-[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:*

25 A una solución del intermedio 3.iii (0,207 g, 0,65 mmol) en MeOH (4 mL), se agregó el intermedio 16.iv (0,109 g, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se agregó NaBH₄ (100 mg, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y se agitó durante 30min. a la t.a. Se añadió NaHCO₃ sat. (5 mL). Los volátiles se extrajeron al vacío. Se añadió DCM-MeOH 9-1 (10 ml) y las dos capas se decantaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM-MeOH (9-1, 2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo sólido se purificó mediante por CC (EA-MeOH 9-1 luego DCM-MeOH 19-1 con 0.5% de NH₄OH ac. a DCM-MeOH 9-1 con 1% de NH₄OH ac), proporcionando el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,189 g).

30 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,68 (Sistema AB, J = 14,4 Hz, Δ = 0,05 ppm, 2H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,16 (s amp., 1H); 1,99 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 475,4 [M+H⁺] para C₂₄H₂₃N₄O₅D₄F.

35 **Ejemplo 18: (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-d1:**

18.i. *((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)metil)((3R,6S)-6-(2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo:*

40 A una solución del compuesto del Ejemplo 3 (500 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (418 mg, 1,8 eq.). La mezcla se agitó a la t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante CC (DCM a DCM-MeOH 9-1 con gradiente), proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (870 mg, rendimiento >100%, contaminada con el resto del reactivo).

EM (ESI, m/z): 571,4 [M+H⁺] para C₂₉H₃₅N₄O₇F.

18.ii. *((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)metil)((3R,6S)-6-(2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo:*

45 A una solución enfriada con hielo del intermedio 18.i (870 mg, 0,368 mmol) en DCM (4 mL), se añadió DIPEA (0,55 ml) y una solución de Pir.SO₃ (413 mg, 50% de pureza, 0,552 mmol) en DMSO (1.4 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura por 20 min. Se añadió NaHCO₃ sat. (20 ml). La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y las dos capas se decantaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM a DCM-MeOH 9-1 con gradiente), proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (573 mg, rendimiento 96%).

50

EM (ESI, m/z): 569.4 [M+H⁺] para C₂₉H₃₃N₄O₇F.

18.iii. ((2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)metil)((3R,6S)-6-((1RS)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil-1-d1)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo:

5 A una solución enfriada con hielo del intermedio 18.ii (573 g, 1 mmol) en MeOH (9 ml) se agregó NaBD₄ (120 mg, 2.87 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó NaHCO₃ sat. (10 ml) y DCM (30 mL). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 1-0 a 9-1 con gradiente), proporcionando el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros 2-1 en la forma de una espuma incolora (566 mg, rendimiento 98%).

10 EM (ESI, m/z): 572.4 [M+H⁺] para C₂₉H₃₄N₄O₇DF.

18.iv. (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-d1:

15 A partir del intermedio 18.iii (566 mg, 0.98 mmol), se obtuvo el compuesto del título (412 mg, rendimiento 88%) como una mezcla de diastereómeros 2-1 usando el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3.iii. La mezcla de diastereómeros (212 mg), se separó mediante HPLC quiral semipreparatoria sobre una columna Daicel ChiralPak AI (20 x 250 mm), eluyendo con MeCN:EtOH:diisopropilamina 30:70:0.1 (velocidad de flujo 16 mL/min, detección de UV a 210 nm), proporcionando respectivamente 64 mg y 114 mg de cada diastereómero. Las muestras analíticas se eluyeron sobre una columna ChiralPak AI (4,6 x 250 mm, 5 μM) a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min usando el eluyente mencionado anteriormente. Los respectivos tiempos de retención fueron 8,8 y 10,98 min. El enantiómero del título (sólidos blancos) se identificó como el segundo compuesto principal de la elución.

20 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,24-4,28 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,60-3,70 (m, 2H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,07-3,15 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,05 (m, 2H); 1,64 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,19 (m, 1H).

25 EMS (ESI, m/z): 472.5 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₅DF

Ejemplo 19: (S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-il)metil-d1)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:

30 A una solución del intermedio 3.iii (80 mg, 0,25 mmol) en MeOH (1,5 ml), se agregó 2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (45 mg, 1101 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Después de enfriar a 0 °C, se agregó NaBD₄ (62 mg, 1,5 mmol) y DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, dejando que la mezcla de reacción llegara a la t.a. Se agregó DCM (8 ml) y NaHCO₃ sat. (8 mL). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA-MeOH 9-1 luego DCM-MeOH 19-1 con 0,5% de NH₄OH ac. a DCM-MeOH 93-7 con 0,7% de NH₄OH ac.), proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca (0.1 g, rendimiento 80%).

35 RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,33-4,38 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,87-3,96 (m, 2H); 3,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,22-3,26 (m, 2H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,19 (s amp., 1H); 2,01 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,19 (m, 1H).

40 EM (ESI, m/z): 472,4 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₄DFS.

Ejemplo 20: (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1:

20.i. ((3R,6S)-6-((S)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil-2-d1)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo:

45 NaBD₄ (130 mg, 3,1 mmol) se suspendió en etanol-d₆ (7 ml). Se agregó Pd₂(dba)₃ (0,013 g, 0,015 mmol) como un sólido. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y después se añadió gota a gota una solución del intermedio 3.i (850 mg, 1,83 mmol) en THF (2,5 ml, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. Después de 30 min, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la t. a. En este punto, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó agua (10 ml). La solución se filtró sobre Celite y se lavó con EA (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2-1 a Hept-EA 1-2), proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (360 mg, rendimiento 46%).

50 EM (ESI, m/z): 423.4 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₄DFS.

20.ii. (S)-1-((2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1:

A partir del intermedio 20.i (360 mg, 0,854 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3.iii, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (84 mg, rendimiento 31%). El compuesto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9-1 con 1% de NH₄OH ac.).

5 EM (ESI, m/z): 323.6 [M+H⁺] para C₁₆H₁₉N₃O₃DF.

20.iii. (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1:

10 A partir del intermedio 20.ii (80 mg, 0,249 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (41 mg, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, rendimiento 25%). El producto crudo se purificó mediante CC (eluyente: DCM-MeOH 93-7 con 0,7% de NH₄OH ac.).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,53 (dd, J = 2,3, 6,2 Hz, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,24-4,28 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,63-3,67 (m, 2H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,44 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,11 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

15 EM (ESI, m/z): 472,4 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₅DF.

Ejemplo 21: (S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-d1:

20 A partir del intermedio 20.ii (20 mg, 0,062 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (11 mg, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de purificar mediante CC (eluyente: DCM-MeOH 93-7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.), como un sólido blanco (17 mg, rendimiento 55%).

EM (ESI, m/z): 488.8 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₄DFS.

Ejemplo 22: (S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4] oxatiino[2,3-c]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-d1:

25 A partir del compuesto del Ejemplo 6 (475 mg, 0,976 mmol) y usando los procedimientos del Ejemplo 18, pasos 18.i a 18.iv (formación de Boc: rendimiento 100%; oxidación de alcohol: rendimiento 96%; reducción de cetona con NaBD₄: rendimiento 96%; desprotección de Boc: rendimiento 85%), se obtuvo el compuesto del título como una espuma incolora (198 mg). Cuando fue necesario, las sustancias crudas de las 3 primeras etapas se purificaron mediante CC usando un eluyente apropiado. El producto de la cuarta etapa se obtuvo como una mezcla de diastereómeros 1.5-1. La mezcla de diastereómeros fue separada por HPLC quiral semipreparatoria sobre una columna Daicel ChiralPak AI (20 x 250 mm) eluyendo con MeCN:EtOH:diisopropilamina 10:90:0.1 (velocidad de flujo 16 ml/min, detección de UV a 210 nM), proporcionando respectivamente 62 mg y 97 mg de cada diastereómero. Las muestras analíticas se eluyeron sobre una columna ChiralPak AI (4,6 x 250 mm, 5 μM) a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min usando el eluyente mencionado anteriormente. Los tiempos de retención respectivos fueron 14,8 y 19,2 min. El enantiómero del título (espuma blanca) se identificó como el segundo compuesto principal de la elución.

35 RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,33-4,38 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 3,60-3,70 (m, 2H); 3,31 (m superpuesto, 1H); 3,22-3,26 (m, 2H); 3,06-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 1,96-2,08 (m, 2H); 1,63 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 488.7 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₄O₄DFS.

40 **Ejemplo 23: (S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil-d1)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**

45 A partir del intermedio 3.iii (84 mg, 0,249 mmol) y 6,7-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (45 mg, 1 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1 (con la única excepción que se usó NaBD₄ como el agente reductor), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (76 mg, rendimiento 62%). El producto crudo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía 0,7% de NH₄OH ac.).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,51-4,62 (m, 3H); 4,00 (s, 3H); 3,86-3,97 (m, 2H); 3,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 3,26-3,33 (m, 3H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,06 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₅O₄DFS.

50 **Ejemplo 24: (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-il)metil-d2)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:**

24.i. Acido 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxílico:

A una solución de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (722 mg, 4,37 mmol) en 2-metil-2-propanol (95 ml) y 2-metil-2-buteno (22 ml) se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (80%, 4,55 g, 40,22 mmol) y dihidrógeno fosfato de sodio (3,65 g, 26,45 mmol) en agua (35 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 19 h. Los volátiles se extrajeron a presión reducida. El residuo fue diluido con agua (20 ml) y se ajustó el pH a 3 mediante la adición de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (25 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró en éter y se filtró para dar el ácido del título como un sólido blanco (0,405 g, rendimiento 51%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,19 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 4,36 (s, 4H).

EM (ESI, m/z): 182,3 [M+H⁺] para C₈H₇NO₄.

24.ii. N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-carboxamida:

A una suspensión enfriada con hielo del intermedio 24.i (402 mg, 2,22 mmol) en DCM (5.5 mL) se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (98%, 246 mg, 2,47 mmol), DIPEA (1,52 ml, 8,87 mmol) y T3P (50% en EA, 1,46 ml, 2,48 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min antes de calentar hasta la t.a. La reacción continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado (2x10 ml). La capa acuosa (basificada con 1 ml de Na₂CO₃ ac. sat.) se extrajo después con DCM-MeOH 9-1 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH con gradiente) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (396 mg, rendimiento 80%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,10 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 4,31-4,41 (m, 4H); 3,65 (s, 3H); 3,24 (s, 3H).

EM (ESI, m/z): 225,1 [M+H⁺] para C₁₀H₁₂N₂O₄.

24.iii. 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído-d1:

A una solución del intermedio 24.ii (202 mg, 0.90 mmol) en THF (5,5 ml) enfriada a -78°C se agregó LiAlD₄ (98% D, 49 mg, 1.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (15 ml) y se añadió una solución saturada de Na₂SO₄ (1 ml). Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH con gradiente) para dar el aldehído del título como un sólido blanco (131 mg, rendimiento 87%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8.32 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 4,40 (m, 4H).

EM (ESI, m/z): 167.1 [M+H⁺] para C₈H₆NO₃D.

30 *24.iv. (1S)-1-((2S,5R)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-c]piridin-7-il)metil-d2)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:*

A partir del intermedio 3.iii (104 mg, 032 mmol) y del intermedio 24.iii (45 mg, 102 eq.) y usando el procedimiento del Ejemplo 1 (con la única excepción que se usó NaBD₄ como el agente reductor), se obtuvo el compuesto del título, después de purificar por CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía 0.7% de NH₄OH ac.), como una espuma blanquecina (79 mg, rendimiento 52%).

RMN de ¹H (d6-DMSO) δ: 8,72 (s, 1H); 8,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,31-4,34 (m, 2H); 4,23-4,27 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 2H); 3,32 (m superpuesto, 1H); 3,07-3,16 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m superpuesto, 1H); 2,09-1,94 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

40 EM (ESI, m/z): 473.6 [M+H⁺] para C₂₄H₂₅N₄O₅D₂F.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos In Vitro

1) Concentraciones inhibitoras mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos Experimentales:

45 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MICs; mg/l) fueron determinadas en Caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes por un procedimiento de microdisolución siguiendo la descripción proporcionada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, EE.UU., 2006.

Resultados:

Todos los compuestos de los Ejemplos fueron sometidos a prueba frente a varias bacterias grampositivas y gramnegativas. Los resultados de las pruebas antibacterianas típicas se dan en la siguiente tabla (CMI en mg/l).

Ejemplo N°	CMI para <i>S. aureus</i> A798	Ejemplo N°	CMI para <i>S. aureus</i> A798
1	≤ 0,031	2	0,25
3	≤ 0,031	4	≤ 0,031
5	≤ 0,031	6	≤ 0,031
7	≤ 0,031	8	≤ 0,031
9	≤ 0,031	10	≤ 0,031
11	≤ 0,031	12	≤ 0,031
13	≤ 0,031	14	≤ 0,031
15	≤ 0,031	16	≤ 0,031
17	≤ 0,031	18	≤ 0,031
19	≤ 0,031	20	≤ 0,031
21	≤ 0,031	22	≤ 0,031
23	≤ 0,031	24	≤ 0,031

2) Bloqueo *In vitro* de canales hERG K⁺:

5 Principio:

La prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y la disritmia ventricular resultante, incluyendo la torsades de pointes, es un acontecimiento adverso que ocurre entre otros fármacos, dentro de algunos miembros de diversas clases de agentes antiinfecciosos. En los años recientes, numerosos productos antibacterianos han sido retirados del mercado o han sido abandonados en diversas fases del desarrollo clínico debido a su capacidad de producir esta toxicidad que es potencialmente mortal. Los agentes anti-infecciosos justifican una atención particular, ya que ellos se utilizan en concentraciones bastante elevadas y con frecuencia se añaden a regímenes de fármacos complejos cuando puede faltar una información completa respecto a un régimen de fármacos.

Ciertas clases de fármacos antiinfecciosos, tales como los macrólidos y las quinolonas, así como también la recientemente descrita Viquidacina que pertenece a las mismas clases químicas de los compuestos de la presente invención, han estado todas implicadas. De hecho, la capacidad de prolongar el intervalo QT varía frecuentemente entre los miembros de estas clases de fármacos y no se puede predecir con precisión el potencial de este efecto durante el diseño y el desarrollo del fármaco. El mejor predictor es el grado de bloqueo de los canales hERG K⁺. Aunque se han desarrollado algunos modelos predictivos para la inhibición de hERG, no hay hoy día ninguna Relación de Estructura-Actividad clara para predecir tal inhibición. Nosotros hemos descubierto que la combinación de dos características de la presente invención lleva a compuestos que tienen una reducción de las desventajas de hERG y que mantienen al mismo tiempo el nivel de actividad antibacteriana.

Procedimientos experimentales:

Se han clonado canales hERG K⁺ de corazón humano y los canales recombinantes se han expresado de forma estable en células CHO-K1 (CHO_{hERG}). Estas células se adquirieron en bSys GmbH (CH-4052 Basilea, Suiza) y se cultivan en frascos para cultivo de 150 ml a 37°C en 5% de CO₂. Cuando las células son confluentes al ~100%, se desprenden con solución de tripsina-EDTA al 0,25% y se introducen en la unidad de preparación de células de un robot automático de pinzamiento zonal QPatch (Sophion Bioscience A/S, 2750 Ballerup, Dinamarca). Se producen corrientes a través de los canales de hERG K⁺ (I_{KhERG}) usando las soluciones amortiguadoras y el protocolo de voltaje mostrados a continuación:

• solución extracelular (en mM): [NaCl] = 150; [KCl] = 4; [CaCl₂] = 1.2; [MgCl₂] = 1; [HEPES] = 10; pH ajustado a 7,4 con NaOH;

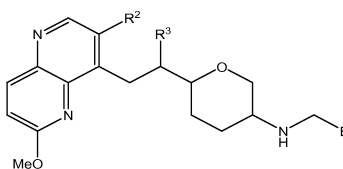
• solución intracelular (en mM): [KCl] = 140; [NaCl] = 10; [MgCl₂] = 1; [HEPES] = 10; [EGTA] = 5; [Mg-ATP] = 5; [Na₃-GTP] = 0.1; pH ajustado a 7,2 con KOH;

• protocolo de voltaje: el potencial de reposo es de -80 mV y la frecuencia de estimulación es de 0,1 Hz. Las corrientes de hERG K⁺ son medidas como la corriente promedio durante los últimos 20 ms del impulso de 500 ms a -40 mV menos la corriente promedio durante los últimos 20 ms del impulso de 50 ms a -40 mV.

Después de que las células se han estabilizado durante algunos minutos y las corrientes son constantes, se registra la amplitud de I_{K_{HERG}} en condiciones control. Después de esto, el robot QPatch aplica el compuesto de prueba a la célula en la concentración de la prueba y, después de 4 minutos de estimulación, se registra la amplitud de I_{K_{HERG}} en las condiciones de prueba. Se usa la proporción de las dos amplitudes para definir un bloque fraccionado y el bloque promedio en dos células es usado para proporcionar el efecto de una concentración dada (por ejemplo, 10 μM). Si para un compuesto de prueba dado se probó un número suficiente de concentraciones, se calcula una CI₅₀ aparente para la inhibición de I_{K_{HERG}}.

Resultados:

Las pruebas con los compuestos que tienen la fórmula I_{COMP} mostrada a continuación



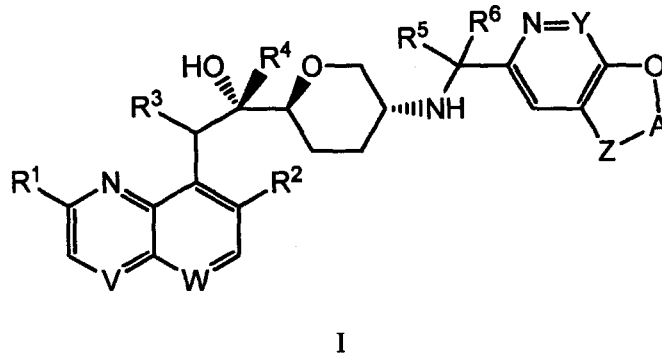
Icomp

usando los procedimientos experimentales descritos anteriormente para MIC con respecto a bacterias *S. aureus* A798 y para el bloqueo *in vitro* de los canales hERG K⁺, dieron los resultados resumidos en la siguiente tabla.

Ejemplo No. o Ejemplo de Referencia N°	R ²	R ³	E	CMI para <i>S. aureus</i> A798	% de inhibición hERG (a 10 μM)
Ejemplo N° 1	H	OH		≤ 0,031	26
Ejemplo N° 3	F	OH		≤ 0,031	29
Ejemplo de Referencia N° 1 [= compuesto de la fórmula (E1)]	F	H		≤ 0,031	77
Ejemplo N°4	F	OH		≤ 0,031	5
Ejemplo de Referencia N° 2	F	OH		≤ 0,031	85

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

5

R¹ representa alcoxi;

R² representa H o F;

cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente H o D;

V representa CH y W representa CH o N o V representa N y W representa CH;

Y representa CH o N;

10

Z representa O, S o CH₂; y

A representa CH₂, CH₂CH₂ o CD₂CD₂;

o una sal de dicho compuesto.

2. El compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa H y A representa CH₂ o CH₂CH₂;

15

o una sal de dicho compuesto.

3. El compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que:

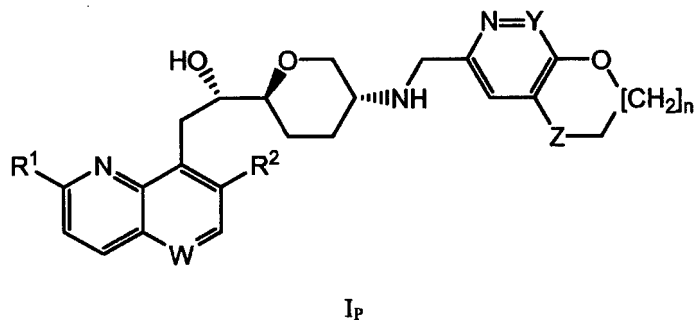
- R¹ representa alcoxi (C₁-c₃); y

- como máximo uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa D y A representa CH₂ o CH₂CH₂, o cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa H y A representa CH₂, CH₂CH₂ o CD₂CD₂;

20

o una sal de dicho compuesto.

4. El compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, que también es un compuesto de la fórmula I_p



en la que

25

R¹ representa alcoxi;

R² representa H o F;

W representa CH o N;

Y representa CH o N;

Z representa O, S o CH₂; y

5 n representa 0 ó 1;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es metoxi; o una sal de dicho compuesto.

10 6. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² representa H; o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² representa F; o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W representa N; o una sal de dicho compuesto.

15 9. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que W representa CH; o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Y representa CH; o una sal de dicho compuesto.

20 11. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Y representa N; o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, que está seleccionado de los siguientes:

-(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

25 -(1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

-(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

-(1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

30 -(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol;

-(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

35 -(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-etanol;

-(1S)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]tetrahidro-piran-2-il)-etanol;

-(1S)-2-(7-fluoro-2-metoxi-quinolin-8-il)-1-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etanol;

40 -(1S)-1-((2S,5R)-5-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

-(1S)-1-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-(1,5)naftiridin-4-il)-etanol;

45 -(1S)-1-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

-(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

-(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

5 -(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(6-fluoro-3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etanol;

-(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil-*d*1)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

10 -(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-2,2,3,3-*d*4-[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

-(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-*d*1;

-(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil-*d*l)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

15 -(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino-(2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-*d*1;

-(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-2-*d*1;

20 -(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol-1-*d*1;

-(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil-*d*1)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)etanol;

-(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-(((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-il)metil-*d*2)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol;

25 o una sal de dicho compuesto.

13. El compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, que es -(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)etanol;

o una sal de dicho compuesto.

30 14. Un compuesto de la fórmula I definido en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

15. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el compuesto de fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

35 16. Uso de un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

17. Un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

40