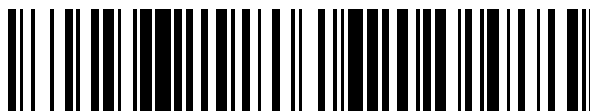


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 742**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/4365 (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: **08.04.2010 E 10714481 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2417141**

54 Título: **Derivados de 2-hidroxietil-1H-quinolin-2-ona y sus análogos azaisostéricos con actividad antibacteriana**

30 Prioridad:

09.04.2009 WO PCT/IB2009/051510

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

20.01.2014

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 2 438 742 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 2-hidroxiethyl-1H-quinolin-2-ona y sus analogos azaisostericos con actividad antibacteriana

La presente invención se refiere a compuestos antibióticos 2-hidroxiethyl-1H-quinolin-2-ona y sus análogos azaisostéricos, 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 una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, incluidos entre otras bacterias y micobacterias Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias.

El uso intensivo de los antibióticos ha ejercido una presión evolutiva de selección sobre los microorganismos, lo que ha producido mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaban el problema del desarrollo de resistencias creando situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales, y manteniendo reservorios de huéspedes a largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos.

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

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

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

– Los *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina, y los antibióticos β -lactama son ineficaces contra estas cepas;

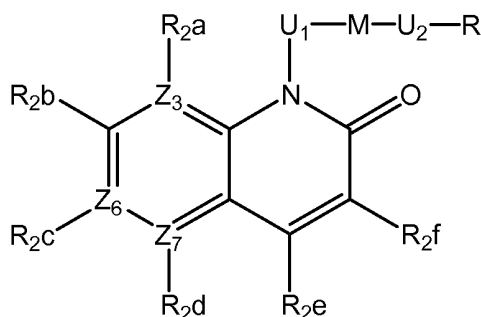
– Las *enterobacteriaceae* son resistentes a la cefalosporina y a la quinolona;

– Las *P. aeruginosa* son resistentes a la β -lactama y a la quinolona.

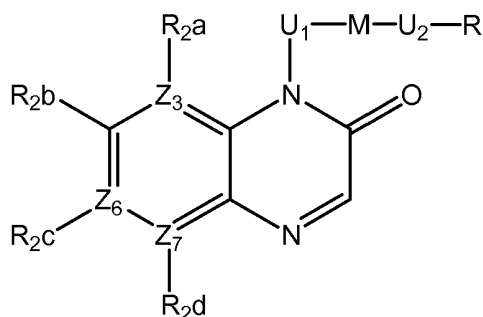
Además, la incidencia de las cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos tales como las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está creciendo de manera constante, y nuevos organismos emergentes tales como *Acinetobacter spp.* o *Clostridium difficile*, que se han seleccionado durante el tratamiento con los antibióticos actualmente en uso, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que venzan los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, especies *E. coli* y *Klebsiella* que producen ESBL y *Pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006), 42, 657–68).

De manera adicional, los microorganismos que causan infecciones persistentes son cada vez más reconocidos como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas graves tales como úlceras pépticas o enfermedades del corazón.

El documento WO 2006/134378 describe de manera destacable compuestos antibacterianos de las fórmulas (A1) y (A2)



(A1)



(A2)

en las que

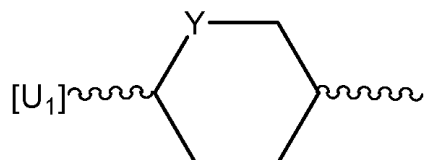
Z_3 , Z_6 y Z_7 son C o N a condición de que cuando Z_3 , Z_6 o Z_7 sea N entonces R_{2a} , R_{2c} o R_{2d} esté ausente;

R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} y R_{2d} pueden representar cada uno independientemente (de manera destacable) H, fluoro, cloro o

(C₁-C₆)alcoxi;

U₁ puede representar CRaRb-CRcRd, en la que Ra, Rb, Rc y Rd pueden representar cada uno independientemente H o (C₁-C₆)alquilo;

M puede representar de manera destacable el grupo



5

en el que Y puede ser de manera destacable CH₂ o O;

U₂ puede representar de manera destacable NH-CH₂;

R puede representar de manera destacable arilo o heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono; y

10 cualquiera de U₁, M, U₂ y R puede opcionalmente estar sustituido en el carbono por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre (de manera destacable) halo, hidroxilo, oxo o amino.

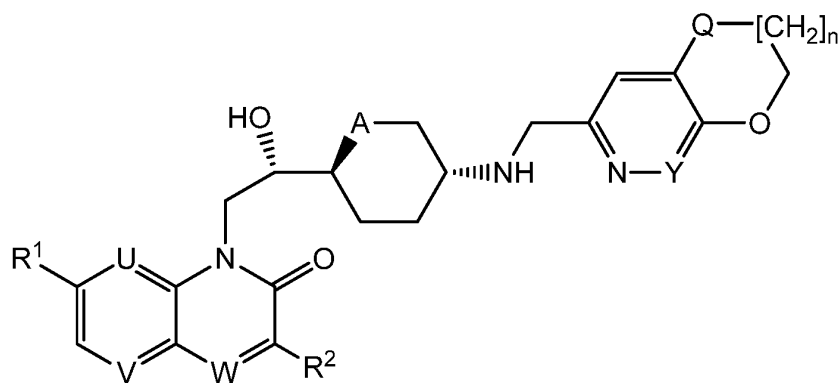
Sin embargo, el documento WO 2006/134378 no divulga específicamente ningún compuesto que tenga un grupo hidroxilo unido al radical U₁.

15 Los documentos WO 2006/137485, WO 2007/138974, WO 2008/009700, WO 2008/071961, WO 2008/071962, WO 2008/071964, WO 2008/071981 y WO 2009/001126 describen compuestos antibacterianos similares basados en un patrón 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinoxalin-2-ona, 1H-[1,8]naftiridin-2-ona, 1H-[1,5]naftiridin-2-ona o 4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona. Nuevamente, no se describe en estos documentos ningún compuesto de este tipo que tenga un grupo hidroxilo unido a la cadena media.

20 La presente invención proporciona compuestos antibacterianos adicionales basados en un patrón 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinoxalin-2-ona, 1H-[1,8]naftiridin-2-ona o 4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona. Los solicitantes han encontrado que tales compuestos tienen propiedades antibacterianas cuando se combinan con una baja inhibición de canal hERG K⁺, lo que los hace menos proclives a prolongar el intervalo QT y causar una disritmia ventricular.

Se presentan a continuación diversas realizaciones de la invención:

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



25

I

en la que

R¹ representa alcoxi (de manera destacable metoxi);

cada uno de U y V representa CH y W representa CH o N, o

30 U representa N, V representa CH y W representa CH o N (de manera destacable N), o

cada uno de U y V representa N y W representa CH;

R² representa hidrógeno o flúor cuando W representa CH o R² representa hidrógeno cuando W representa N;

A representa O o CH₂;

Y representa CH o N;

5 Q representa O o S; y

n representa 0 o 1;

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

10 Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen de manera uniforme a lo largo de la memoria y de las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione un significado más amplio o más restrictivo:

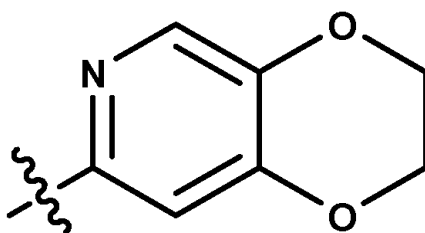
15 • El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo (C₁-C_x)" (x siendo un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₄) 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 tert-butilo. Son preferentes metilo y etilo. El más preferente es metilo.

20 • El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi e iso-propoxi. Son preferentes metoxi y etoxi. El más preferente es metoxi.

• El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro.

25 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases, orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

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



30

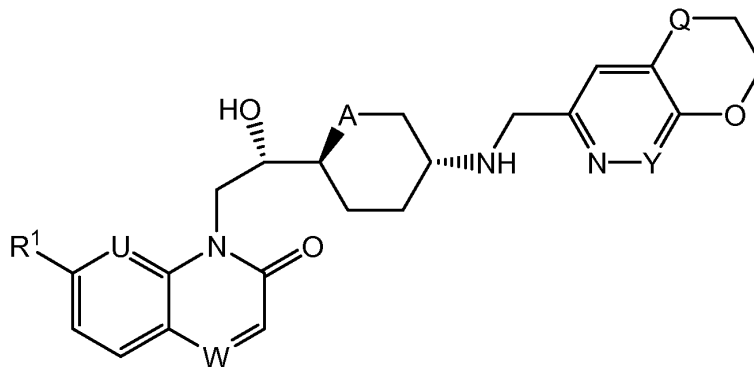
es el grupo 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo.

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

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

40

ii) De manera destacable, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de

fórmula I_PI_P

en la que

- 5 R¹ representa alcoxi (de manera destacable metoxi);
 U y W representan cada uno independientemente CH o N;
 A representa O o CH₂;
 Y representa CH o N; y
 Q representa O o S;
- 10 y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de la fórmula I_P.
- iii) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o ii) serán tales que Y representa CH.
- iv) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o ii) serán tales que Y representa N.
- 15 v) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a iv) en los que Q representa O.
- vi) Una subrealización de la realización v) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) en los que:
- Q representa O;
- 20 R¹ representa metoxi;
 U representa N y bien V representa CH y W representa N o bien V representa N y W representa CH;
 R² representa hidrógeno;
 A representa O o CH₂ (y preferentemente O);
 Y representa CH; y
- 25 n representa 1.
- vii) Otra realización adicional más de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a iv) en los que Q representa S.
- viii) Una subrealización de la realización vii) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) en los que:
- 30 Q representa S;
 R¹ representa metoxi;
 U representa N y bien V representa CH y W representa N o bien V representa N y W representa CH;

R² representa hidrógeno;

A representa O o CH₂ (y preferentemente O);

Y representa CH; y

n representa 1.

5 ix) La invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a viii) anteriores en las que V, si está presente, representa CH y U representa N y W representa CH, o U representa CH y W representa N, o también cada uno de U y W representa N.

x) Una subrealización de la realización ix) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización vi) en los que U representa N y W representa CH.

10 xi) Otra subrealización de la realización ix) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización vi) en los que U representa CH y W representa N.

xii) Otra subrealización más de la realización ix) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización vi) en la que cada uno de U y W representa N.

15 xiii) La invención también se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o tal como se definen en la realización i) tomados en combinación con una de las realizaciones iii) a viii) anteriores en los que V representa N, U representa N y W representa CH.

xiv) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xiii) anteriores serán tales que A representa O.

20 xv) Una subrealización de la realización xiv) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) en los que:

A representa O;

R¹ representa metoxi;

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

R² representa hidrógeno;

25 Y representa CH;

Q representa O o S; y

n representa 1.

xvi) De acuerdo con otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xiii) anteriores serán tales que A representa CH₂.

30 xvii) Una subrealización de la realización xvi) se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) en los que:

A representa CH₂;

R¹ representa metoxi;

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

35 R² representa hidrógeno;

Y representa CH;

Q representa O o S; y

n representa 1.

40 xviii) Una realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xvii) anteriores en los que R¹ representa alcoxi (C₁-C₃) (y en particular metoxi).

xix) Otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) en los que:

R¹ representa metoxi;

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

R² representa hidrógeno;

A representa O o CH₂ (y preferiblemente O);

5 Y representa CH;

Q representa O o S; y

n representa 1.

10 xx) Otra realización particular más de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o tal como se definen en la realización i) tomada en combinación con una de las realizaciones iii) a xix) anteriores en los que W representa CH o N y R² representa hidrógeno.

xxi) Una realización adicional más de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o tal como se definen en la realización i) tomada en combinación con una de las realizaciones iii) a v), vii), ix), x), xiii), xiv), xvi) y xviii) anteriores en los que W representa CH y R² representa flúor.

15 xxii) De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxi) anteriores serán tales que n representa 0.

xxiii) De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxi) anteriores serán tales que n representa 1.

20 xxiv) Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii) así como a los compuestos marcados isotópicamente, especialmente ²H (deuterio) de fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii), compuestos que son idénticos a los compuestos de la fórmula I tal como se definen en una de las realizaciones i) a xxiii) excepto en que uno o más átomos han sido, cada uno, reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados de manera isotópica, especialmente los compuestos marcados con ²H (deuterio) y las sales de los mismos (en particular sales farmacéuticamente aceptables) se encuentran entonces dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, teniendo como consecuencia, por ejemplo, un aumento de la semivida *in-vivo* o menores requerimientos de dosificación, o puede conducir a una menor inhibición de las enzimas citocromo P450, lo que a su vez produce un perfil de seguridad mejorado. En una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I no están marcados isotópicamente o están marcados con sólo uno o más átomos de deuterio. Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en el presente documento más adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

30 xxv) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) o ii) son particularmente preferentes:

35 – 1-((S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

– 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

40 – 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona;

– 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;

– 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

45 – 1-((2R)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

– 1-((2R)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona;

– 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahydro-piran-2-il)-2-

hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

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

xxvi) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) también son particularmente preferentes:

- 5 – 1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-((3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 3-fluoro-1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-((3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 10 – 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona;
- 15 – 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona;
- 5-((S)-2-((2S,5R)-5-((6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona;

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

- 20 xxvii) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se definen en la realización i) que se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización xxv) y los compuestos enumerados en la realización xxvi). En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización xxv) y los compuestos enumerados en la realización xxvi), grupos de compuestos que además corresponden a una de las realizaciones iii) a xxiii), así como a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. La invención se refiere además a cualquier compuesto individual de la fórmula I seleccionado del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la realización xxv) y los compuestos enumerados en la realización xxvi), y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos individuales.
- 25

- 30 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvii) anteriores, son adecuados para su uso como compuestos quimioterapéuticamente activos en medicina y en veterinaria y como sustancias para preservar materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos como por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

- 35 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos similares a bacterias. Por lo tanto, son particularmente adecuados en medicina y veterinaria para la prevención y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos, así como en trastornos relacionados con infecciones bacteriales que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsillitis, y mastoiditis relacionadas con infecciones 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 glómerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades del tracto respiratorio relacionadas con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluidas endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluidas cepas resistentes a productos antibacterianos conocidos tales como, pero sin limitación, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; infecciones no complicadas de la piel y de los tejidos blandos y abscesos, y fiebre puerperal relacionada con infecciones por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (en este caso, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (estreptococos *minute colony*), estreptococos *viridans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; enfermedades agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infecciones por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa-negativos o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades relacionadas con toxinas relacionadas con infecciones por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infecciones por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos
- 50
- 55

relacionados con infecciones por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infecciones por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; complejo diseminado *Mycobacterium avium* (MAC) enfermedades relacionadas con infecciones por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionadas con infecciones por *Campilobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infecciones por *Cryptosporidium spp.*; infecciones odontogénicas relacionadas con infecciones por estreptococos *viridans*; tos persistente relacionada con infecciones por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infecciones por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares relacionadas con infecciones por *Helicobacter pilori* o *Chlamydia pneumoniae*.

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

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

La presente lista de patógenos debe interpretarse simplemente como ejemplos y de ninguna manera como limitante.

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

Un aspecto de la presente invención se refiere, por lo tanto, al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvii), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvii), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.

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

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

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

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y oportuno.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de la fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como agente activo y de manera opcional vehículos y/o diluyentes y/o coadyuvantes, y también puede contener 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 por vía entérica o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que sea familiar los expertos en la técnica (vease por ejemplo *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) disponiendo los compuestos de la fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o

líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles adecuados, y si se desea, con coadyuvantes farmacéuticos convencionales.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención también pueden usarse para propósitos de limpieza, por ejemplo, para eliminar microbios patógenos y bacterias de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales, o para hacer aséptica una zona o una habitación. Para tales propósitos, los compuestos de la fórmula I pueden estar contenidos en una solución o en una formulación de pulverización.

Los compuestos de la fórmula I pueden producirse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos más adelante en el presente documento.

Preparación de los compuestos de la fórmula I

10 Abreviaturas

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

	Ac	acetilo
	AD-mix α	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
	AD-mix β	1,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
15	Alloc	aliloxicarbonilo
	aq.	acuoso
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Bs	4-bromobencensulfonilo (brosilato)
	Cbz	benciloxicarbonilo
20	CC	cromatografía de columna en gel de sílice
	DAD	detección por red de diodos
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
25	(DHQ) ₂ PHAL	1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina
	(DHQD) ₂ Pyr	1,4-bis(dihidroquinidin)piridina
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
30	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	ELSD	detector evaporativo por dispersión de luz
	ESI	Ionización de pulverización electrónica
35	eq.	equivalente
	Et	etilo
	eter	dietiléter
	EtOH	etanol
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo

	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	LC	cromatografía líquida
5	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MS	Espectroscopía de masas
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
10	NCS	N-clorosuccinimida
	Nf	nonafluorobutanosulfonilo
	Ns	4-nitrobenzenosulfonilo (nosilato)
	NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
	org.	orgánico
15	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(OH) ₂ /C	dihidróxido de paladio sobre carbono
	PTT	tribromuro de feniltrimetilamonio
	Pyr	piridina
	rac	racémico
20	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	tBu	terc-butilo
	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
25	TBME	terc-butilmetiléter
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
30	Ts	para-toluenosulfonilo
	wt%	porcentaje en peso

Técnicas generales de reacción:

Técnica general de reacción 1 (reducción de aldehídos o cetonas en sus alcoholes correspondientes):

35 Los aldehídos o cetonas pueden reducirse dando sus alcoholes correspondientes usando una diversidad de agentes de reducción como los que se revisan en Larock, R.C. en *Comprehensive Organic Transformations A guide to Functional Group Preparations*, 2ª Ed., Wiley, Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto (1999), Sección Alcoholes y fenoles; p. 1075 a 1110. Entre ellos los más preferentes son LiAlH₄ y NaBH₄.

Técnica general de reacción 2 (aminación reductora):

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se lleva a cabo en un sistema de disolventes que permita la eliminación del agua formada con medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo disolvente–acetona o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO_4 o Na_2SO_4). Dichos disolvente típicamente es tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes tal como DCE/MeOH. La reacción puede catalizarse con trazas de ácido (habitualmente AcOH). El intermedio imina se reduce con un agente de reducción adecuado (por ejemplo, NaBH_4 , NaBHCN_3 , o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $110\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción también puede llevarse a cabo en un recipiente. También se puede llevar a cabo en disolventes prácticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo picolina–borano (*Tetrahedron* (2004), 60, 7899–7906).

Técnica general de reacción 3 (activación de un alcohol):

El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, NfCl, NsCl, BsCl o TsCl en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o Pyr en un disolvente aprótico seco tal como DCM, THF o Pyr entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y temperatura ambiente. De manera alternativa, el alcohol también se puede hacer reaccionar con Ms_2O o Tf_2O . El intermedio activado puede transformarse posteriormente en sus derivados yodo o bromo mediante reacción del alcohol activado con NaI o NaBr en un disolvente tal como acetona.

Técnica general de reacción 4 (remoción de los grupos amino protectores):

Los carbamatos de bencilo se desprotegen mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$). El grupo Boc se elimina en condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. Se han descrito procedimientos generales adicionales para eliminar los grupos protectores de amina en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999), 494–653 (Publicado por: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 5 (protección de amina):

Habitualmente las aminas se protegen como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen mediante la reacción de la amina con cloroformiato de alilo o de bencilo, dicarbonato de di-terc–butilo o FmocCl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También pueden protegerse como derivados de N–bencilo mediante reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na_2CO_3 o TEA. De manera alternativa, los derivados de N–bencilo pueden obtenerse mediante aminación reductora en presencia de benzaldehído y un reactivo de borohidruro tal como NaBH_4 , NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un disolvente tal como MeOH, DCE o THF. Estrategias adicionales para la introducción de otros grupos protectores de amina se han descrito en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999), 494–653 (Publicado por: John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 6 (formación de aldehídos y cetonas):

Los alcoholes pueden transformarse en sus aldehídos o cetonas correspondientes mediante oxidación en condiciones de Swern (ver D. Swern y col., *J. Org. Chem.* (1978), 43, 2480–2482) o en condiciones de Dess Martin (ver D.B. Dess y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* (1983), 48, 4155), respectivamente. De manera alternativa, los aldehídos también pueden obtenerse de los ésteres correspondientes mediante reducción controlada con un reactivo de hidruro voluminoso tal como DIBAH.

Técnica general de reacción 7 (dihidroxilación asimétrica):

Los dioles quirales se obtienen mediante el uso de AD–mix α o AD–mix β en una mezcla agua/2–metil–2 propanol tal como se describe en *Chem. Rev.* (1994), 94, 2483. El sentido de inducción se basa en el ligando quiral contenido en la mezcla AD, ya sea el ligando basado en dihidroquinina en AD–mix α o el ligando basado en dihidroquinidina en AD–mix β .

Técnica general de reacción 8 (reducción asimétrica):

Los alcoholes quirales pueden obtenerse a partir de las cetonas proquirales correspondientes usando un agente de reducción quiral. Se usan habitualmente reactivos basados en boro tales como (R)– o (S)–tetrahidro–1–metil–3,3–difeníl–1H,3H–pirrolo[1,2–c][1,3,2]oxaborol en presencia de un complejo borano–tetrahidrofurano (veáse *J. Am. Chem. Soc.* (1987), 109, 5551), o B–clorodisopinocampfenilborano (veáse *J. Org. Chem.* (1989), 54, 1577). De manera alternativa, también se pueden usar reactivos quirales basados en aluminio. Tales reactivos combinan una sal de aluminio con un promotor quiral tal como (R)– o (S)–2,2′–dihidroxi–1,1′–binaftil (veáse *J. Am. Chem. Soc.* (1984), 106, 6709). La hidrogenación asimétrica catalítica de las cetonas proquirales también es un procedimiento ampliamente usado para la obtención de alcoholes quirales. Por ejemplo, los catalizadores de rutenio son catalizadores útiles para este propósito (veáse *Acc. Chem. Res.* (1997), 30, 97).

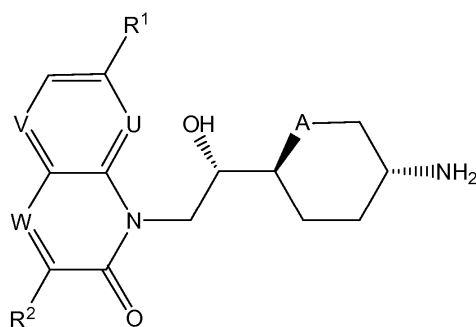
Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de fórmula I:

Los compuestos de fórmula I pueden ser fabricarse mediante los procedimientos que se dan a continuación, mediante procedimientos dados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o con los disolventes particulares, pero dichas condiciones pueden determinarse por parte de un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Las secciones a) y b), a continuación, describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de la fórmula I. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R¹, U, W, A, Y y Q son tal como se definen para la fórmula I. Los procedimientos generales de síntesis usados de manera repetida en el texto a continuación se referencian y se describen en la sección anterior titulada "Procedimientos generales de síntesis". Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos U, W, A e Y pueden ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los procedimientos y esquemas a continuación, y por lo tanto requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

a) Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II



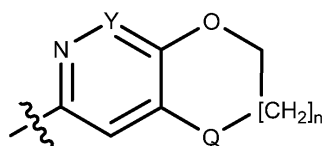
II

con los compuestos de fórmula III



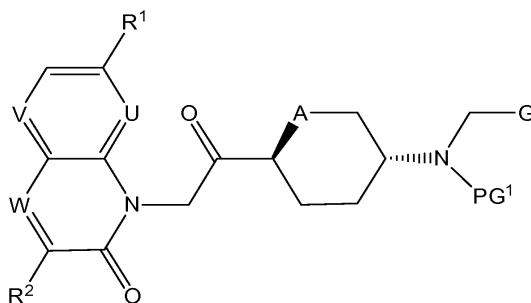
III

en la que G representa el grupo



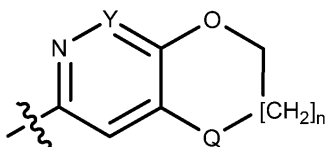
usando la técnica general de reacción 2.

b) Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse mediante la reducción de los compuestos de la fórmula IV



IV

en la que PG¹ representa un grupo amino protector tal como Cbz, Fmoc o Boc y G representa el grupo



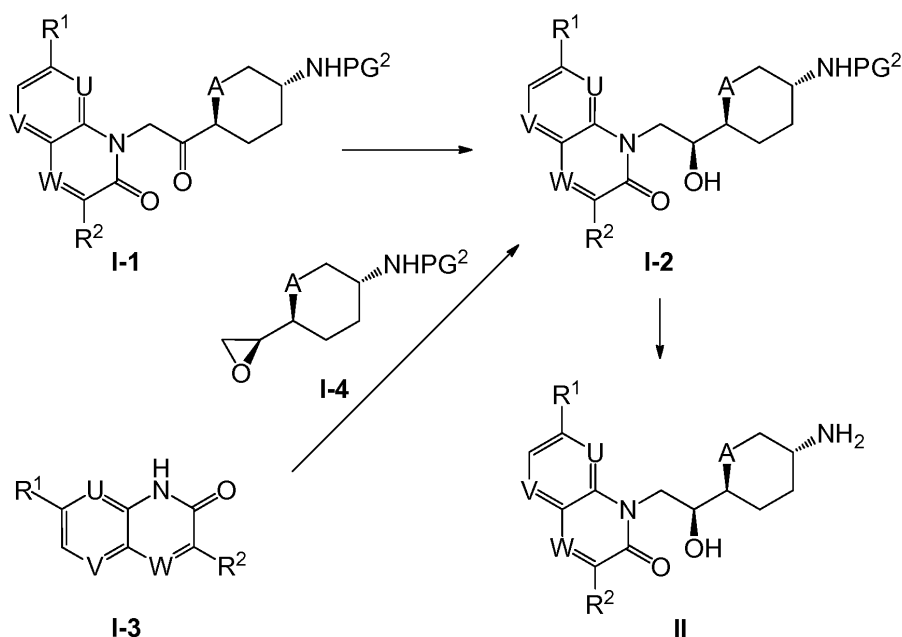
5 usando un procedimiento descrito en la técnica general de reacción 8 seguido por la eliminación del grupo protector de amino de acuerdo con la técnica general de reacción 4. En los casos en los que A es O, también se puede usar la técnica general de reacción 1.

Los compuestos de fórmula I obtenidos de este modo pueden convertirse, si se desea, en sus sales, y de manera destacable en sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, cuando los compuestos de la fórmula I se obtienen en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1 (R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5–10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o una columna AD-H (5 μm). Las condiciones típicas para la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min. Cuando los compuestos de la fórmula I se obtienen en forma de mezclas de diastereómeros, se pueden separar mediante una combinación apropiada de técnicas de cromatografía en gel de sílice, HPLC y cristalización.

Preparación de los intermedios de síntesis:

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



20

Esquema 1

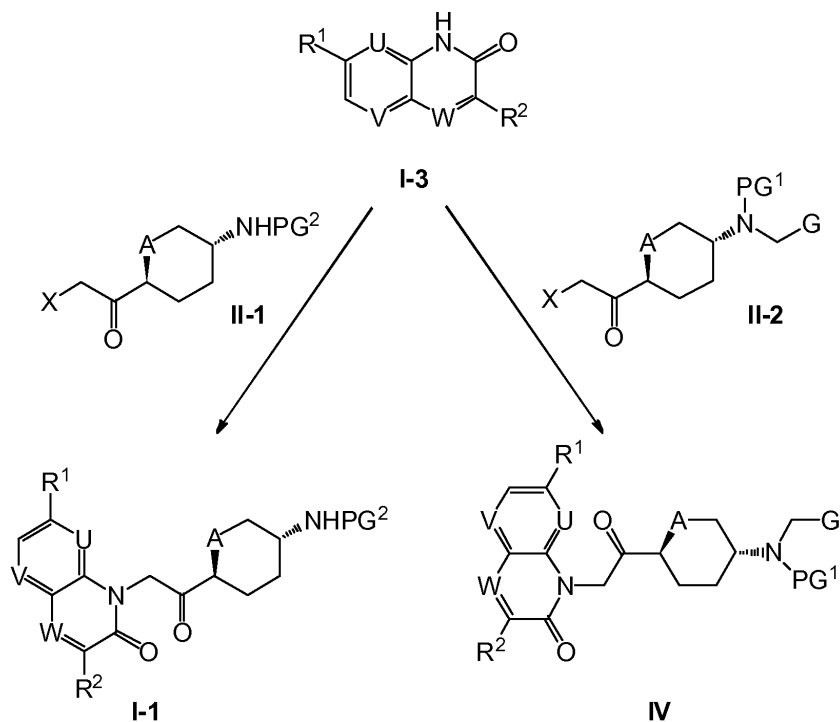
En el Esquema 1, PG² representa un grupo protector de amino tal como Cbz, Fmoc o Boc.

En los casos en los que A es O, los derivados de cetona quirales de fórmula I-1 pueden reducirse de manera diastereoselectiva usando la técnica general de reacción 1 o usando la técnica general de reacción 8. En los casos en los que A es CH₂, los derivados de alcohol quirales de la fórmula I-1 pueden obtenerse mediante la técnica general de reacción 8. De manera alternativa, los alcoholes de la fórmula I-2 también pueden obtenerse mediante la reacción de los derivados de la fórmula I-3 con los epóxidos de la fórmula I-4 en presencia de una base inorgánica tal como Cs₂CO₃. Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse después, después de la eliminación del grupo protector de amino de acuerdo con la técnica general de reacción 4.

25

Los aldehídos de la fórmula III pueden prepararse de acuerdo con los documentos WO 2006/002047, WO 2008/009700, WO 2008/128942 y WO 2007/138974.

Los compuestos de la fórmulas I-1 y IV pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 2 a continuación.



5

Esquema 2

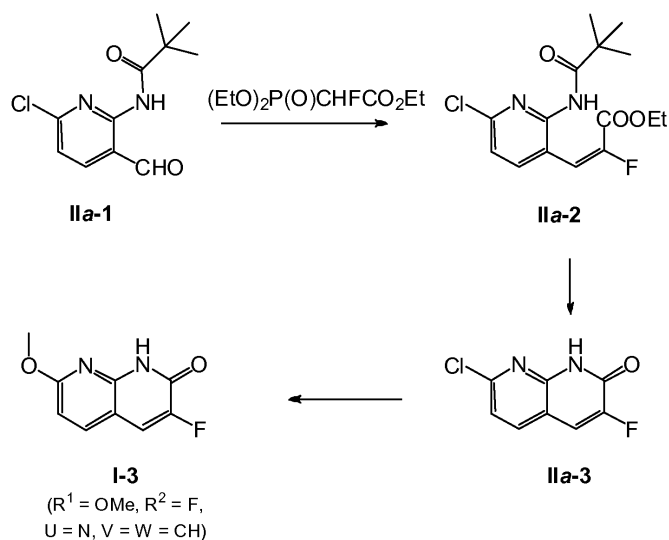
En el Esquema 2, X representa un halógeno tal como bromo, PG¹ y G son tal como se definen en la fórmula IV y PG² representa un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz o Fmoc.

De acuerdo con lo anterior, los intermedios de la fórmula I-3 se pueden hacer reaccionar con las halogenoacetonas de la fórmulas II-1 y II-2 en presencia de una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como THF o DMF a entre 40 °C y 100 °C para proporcionar respectivamente los compuestos de la fórmulas I-1 y IV.

Preparación de los compuestos de partida:

Los compuestos de la fórmula I-3 en los que R¹ es MeO están bien disponibles en el comercio (U = V = W = CH o U = V = N y W = CH) o bien pueden prepararse de acuerdo con la literatura (U = CH, W = N: documento WO 2008/009700; U = N, W = CH: *J. Heterocyclic Chem.* (1986), 23(2), 501-504; U = V = N: documento WO 2006/134378). El compuesto de fórmula I-3 en la que R¹ es MeO, U es N, R² es F y V y W son cada uno CH puede obtenerse tal como se describe en el Esquema 2a a continuación.

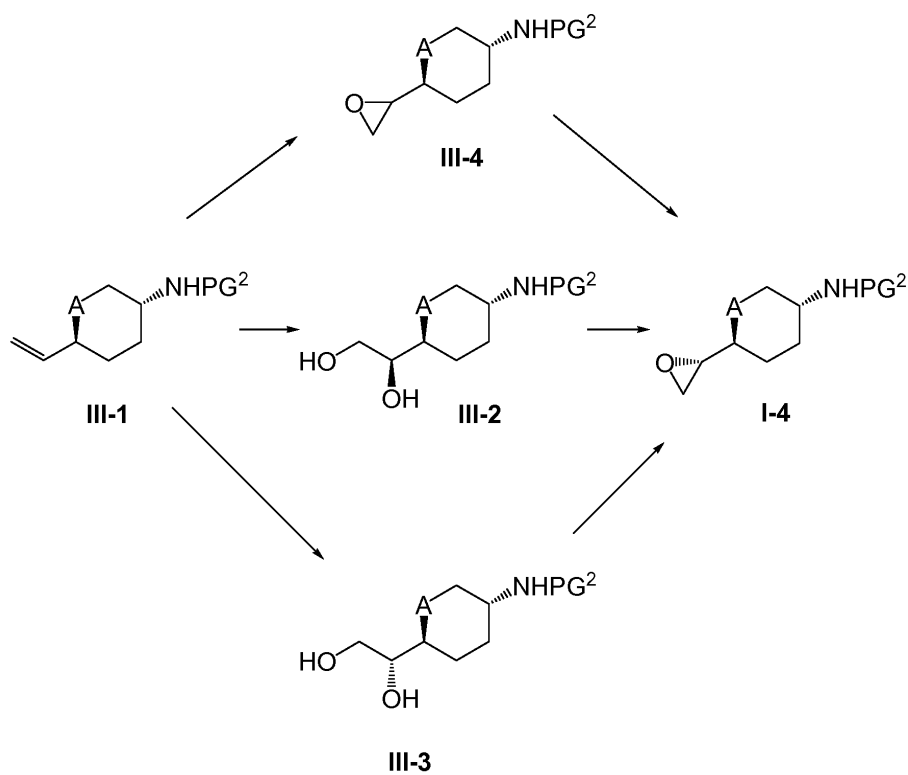
15



Esquema 2a

5 Por lo tanto, el derivado 3-formil piridina de la fórmula IIa-1 (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* (1990), 55, 4744) se puede hacer reaccionar con trietil 2-fluoro-fosonoacetato. El acrilato resultante de la fórmula IIa-2 puede ciclarse en condiciones térmicas, obteniéndose el derivado de naftridona de la fórmula IIa-3 que se puede hacer reaccionar con NaOMe para obtener el compuesto de la fórmula I-3 en la que R¹ es MeO, U es N, R² es F y V y W son cada uno CH.

Los compuestos de la fórmula I-4 pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 3 a continuación.



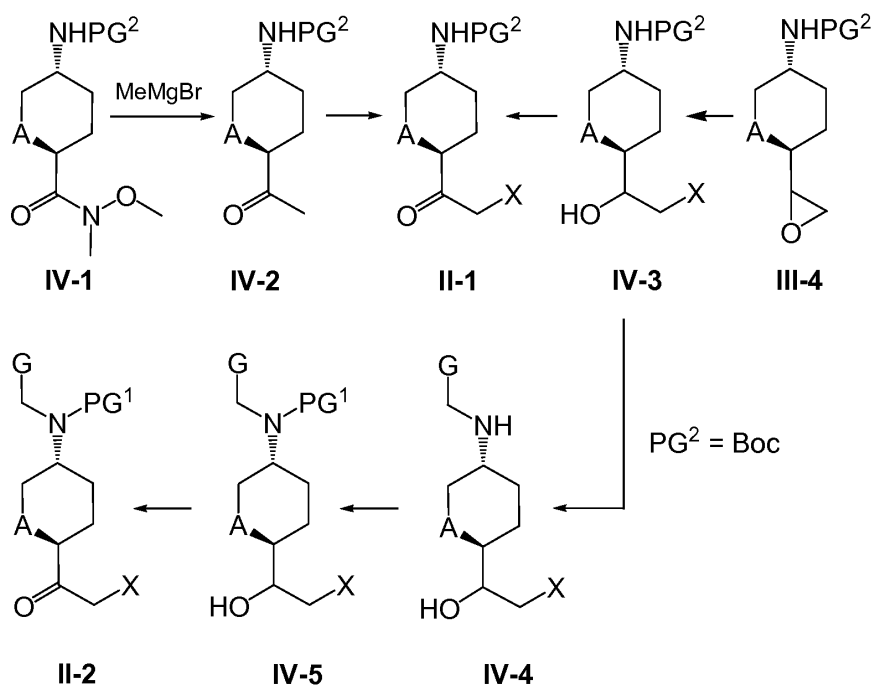
Esquema 3

En el Esquema de reacción 3, PG² representa un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz o Fmoc.

Los derivados etilénicos de la fórmula III-1 (producto comercial cuando, por ejemplo, A = CH₂ y PG² = Boc o preparado de acuerdo con WO 2006/032466 por ejemplo, cuando A = O y PG² = Boc) pueden someterse a una

epoxidación quiral empleando MCPBA o peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como una sal de vanadio (III) para proporcionar el epóxido de la fórmula III-4. En los casos en los que A es CH₂, los epóxidos quirales de la fórmula I-4 pueden obtenerse a partir de los alquenos de la fórmula III-1 mediante una dihidroxilación asimétrica empleando un ligando quiral basado en dihidroquinidina (por ejemplo, (DHDQ)₂Pyr) tal como se describe en la técnica general de reacción 7. Los dioles resultantes de la fórmula III-2 pueden transformarse después en los epóxidos correspondientes de fórmula I-4 bien después de activación del alcohol primario usando la técnica general de reacción 3 seguida de la formación de epóxido en presencia de un alcóxido alcalino tal como metóxido de sodio o bien mediante una reacción con ortoacetato de trimetilo seguida de la reacción con TMSCl y formación de epóxido en presencia de un alcoholato alcalino (ver *Tetrahedron* (1992), 48, 10515). En los casos en que A es O, los epóxidos quirales de la fórmula I-4 se obtienen preferentemente mediante los dioles quirales de la fórmula III-3, derivándose de los alquenos de la fórmula III-1 mediante una dihidroxilación asimétrica usando un ligando quiral basado en quinidina (por ejemplo, (DHQ)₂PHAL). Los dioles resultantes de la fórmula III-3 pueden transformarse después en los epóxidos correspondientes de fórmula I-4 mediante la protección del alcohol primario como un éster (preferentemente un éster de pivalato obtenido por tratamiento del alcohol de la fórmula III-3 con cloruro de pivaloilo en presencia de una base orgánica tal como TEA), la activación del alcohol secundario usando la técnica general de reacción 3 y el cierre de anillo después del tratamiento con un alcoholato alcalino tal como metóxido de sodio. De manera alternativa, los epóxidos de la fórmula I-4 pueden obtenerse mediante resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo, [complejo (R,R)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminato(2-)]cobalto(III)) de los epóxidos racémicos tal como se describe por Jacobsen y col. en *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 124, 1307-1315 y *Science* (1997), 277, 936-938. Los epóxidos quirales de la fórmula I-4 también pueden obtenerse mediante epoxidación quiral Shi de los alquenos de la fórmula III-1 usando una cetona quiral tal como se describe en *Acc. Chem Res.* (2004), 37, 488-496.

Los compuestos de la fórmula II-1 en los que A es CH₂ y PG² es Boc o Cbz están disponibles en el comercio. Los demás compuestos de la fórmula II-1 y los compuestos de la fórmula II-2 pueden prepararse, por ejemplo, tal como se describe en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

En el Esquema 4, X representa un halógeno tal como bromo, PG¹ y PG² representan independientemente entre sí grupos amino protectores tales como Cbz, Fmoc o Boc.

Los compuestos de la fórmula II-1 pueden obtenerse mediante la reacción de los derivados de hidroxamato de la fórmula IV-1 (disponibles en el comercio cuando A = CH₂ o preparados a partir de ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (véase el documento WO 2006/032466) y N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de anhídrido de ácido propanofosfónico y una base orgánica tal como DIPEA) con bromuro de metilmagnesio. Las cetonas de la fórmula IV-2 se pueden hacer reaccionar con LiHDMS y PTT o NCS, obteniéndose los derivados de halogenometilcetona de la fórmula II-1. Estos derivados también se pueden obtener mediante la apertura de los epóxidos de la fórmula III-4 con LiX (tal como LiBr) o HX (tal como HCl) seguida por oxidación de los derivados de alcohol correspondientes de la fórmula IV-3 usando la técnica general de reacción 6.

Los compuestos de la fórmula II-2 pueden obtenerse mediante la eliminación del grupo protector de los compuestos de la fórmula IV-3 seguido de aminación reductora con compuestos de la fórmula G-CHO usando la técnica general de reacción 2. Los intermedios de la fórmula IV-4 pueden protegerse usando la técnica general de reacción 5, obteniéndose los intermedios de la fórmula IV-5, que pueden oxidarse después para dar los compuestos de la fórmula II-2 usando la técnica general de reacción 6.

En los siguientes ejemplos se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar con más detalle la invención.

Ejemplos

Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN de ¹H (300 MHz) (Varian Oxford); o mediante RMN de ¹H (400 MHz) (Bruker Advance 400). Los desplazamientos químicos δ se indican en ppm con respecto al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, a. = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz. De manera alternativa los compuestos se caracterizan mediante CL-EM (Sciex API 2000 con bomba binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un Agilent cuádrupolo MS 6140 con bomba binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); mediante TLC (placas de TLC de Merck, Silica gel 60 F254); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía usando Silica gel 60A. El NH₄OH usado para la CC es acuoso al 25 %.

Preparación A: éster terc-butílico del ácido (3R,6S)-[6-((2S)-oxiranil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

A.i. éster terc-butílico del ácido (3R,6S)-[6-formil-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

A una solución de éster terc-butílico del ácido (3R,6S)-[6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (37,5 g, 162,13 mmol) en DCM (310 ml) enfriada a -10 °C se añadió DIPEA (84,75 ml, 495,06 mmol). Después se añadió una solución de complejo Pyr.SO₃ (50 %, 69,47 g, 218,25 mmol) en DMSO (225 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y DCM (220 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se coevaporó 3 veces con tolueno y se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (EA-Hept. 2-1) proporcionando el aldehído del título como un sólido blanco (33,58 g, 90 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 230.0 [M+H⁺] por C₁₁H₁₉NO₄.

A.ii. éster terc-butílico del ácido (3R,6S)-[6-vinil-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

Se añadió tBuOK (31,74 g, 282,89 mmol) en una porción a una suspensión blanca de bromuro metiltrifenilfosfonio (101,05 g, 282,89 mmol) en THF (340 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La suspensión naranja resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió una solución del intermedio A.i (32,43 g, 141,44 mmol) en THF (85 ml). La mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió NaHSO₄ acuoso al 10 % (120 ml) y la mezcla se diluyó con EA (200 ml). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se filtró rápidamente (EA-Hept 1-2 a EA-Hept 4-1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (28,98 g, 90 % de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 5,84 (ddd, J = 5,6, 10,5, 17,3 Hz, 1H); 5,24 (dt, J = 1,5, 17,3 Hz, 1H); 5,12 (dt, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H); 4,26 (s a., 1H); 4,10 (ddd, J = 2,1, 4,7, 10,8 Hz, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,06 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 1,25-1,60 (m, 2H); 1,44 (s, 9H).

EM (ESI, m/z): 228,2 [M+H⁺] para C₁₂H₂₁NO₃.

A.iii. éster terc-butílico del ácido (3R, 6S)-[6-[(2R)-1,2-dihidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

A una mezcla del intermedio A.ii (29,98 g, 131,9 mmol) en 2-metil-2-propanol (575 ml), EA (92 ml) y agua (670 ml) se añadió K₃Fe(CN)₆ (130,28 g, 395,68 mmol, 3 eq.), K₂CO₃ (54,68 g, 395,68 mmol, 3 eq.), (DHQ)₂PHAL (0,72 g, 0,92 mmol, 0,01 eq.) y K₂OsO₂(OH)₂ (0,13 g, 0,36 mmol, 0,003 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a 0 °C. Se añadió NaHSO₃ (105 g) en porciones a 0 °C y la reacción continuó durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con agua y EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97-3 a 9-1) proporcionando el diol del título como un sólido blanco (27.84 g, 81 % de rendimiento). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6-1 de los diastereómeros.

RMN de ¹H (CDCl₃) diastereómero principal δ: 4,23 (s a., 1H); 4,09 (ddd, J = 2,4, 5,1, 10,5 Hz, 1H); 3,68-3,74 (m, 2H); 3,52-3,66 (m, 2H); 3,35 (ddd, J = 2,4, 5,1, 11,4 Hz, 1H); 2,98 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,51 (d a., J = 6,0 Hz, 1H); 2,09-2,21 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 1,22-1,36 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 262.4 [M+H⁺] para C₁₂H₂₃NO₅.

A.iv. éster (2R)-2-[(2S, 5R)-(5-terc-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico:

5 A una solución del intermedio A.iii (27,84 g, 106,54 mmol) y DMAP (26,03 g, 213,08 mmol, 2 eq.) en DCM (510 ml), enfriada a -15 °C, se añadió cloruro de trimetilacetilo (17,06 ml, 138,5 mmol, 1,3 eq.). La reacción continuó 1 hora. Se añadió MeOH (28 ml) y después NaHCO₃ saturado (250 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Después de CC del residuo oleoso (Hept-EA 3-1 a 1-1) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (22,66 g, 62 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 346,1 [M+H⁺] para C₁₇H₃₁NO₆.

10 También se recuperó el bis-pivalato (13,1 g, 29 % de rendimiento) y pudo convertirse en el intermedio A.iii con un rendimiento cuantitativo después de tratamiento con tBuOK en MeOH.

A.v. éster (2R)-2-[(2S,5R)-5-terc-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il]-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico:

15 A una solución del intermedio A.iv (22,62 g, 65,48 mmol) en DCM (328 ml), enfriada a 0 °C se añadió TEA (18,23 ml, 130,97 mmol, 2 eq.) y MsCl (5,58 ml, 72,03 mmol, 1,1 eq.). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió NaHCO₃ saturado (250 ml) y DCM (200 ml). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite se filtró a través de un lecho de gel de sílice (5,5 x 10 cm, EA-Hept 1-1) proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca (27,87 g, 100 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 424,3 [M+H⁺] para C₁₈H₃₃NO₆S.

20 A.vi. éster terc-butílico del ácido (3R,6S)-[6-((2S)-oxiranil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

A una solución del intermedio A.v (27,85 g, 65,76 mmol) en THF (340 ml) se añadió NaOMe (solución al 25 % en peso en MeOH, 30,1 ml, 2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre NaHSO₄ al 10 % (220 ml) y EA (250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite se purificó mediante CC (EA-Hept 1-1) proporcionando el epóxido del título como un sólido blanco (10,78 g). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6:1 de los diastereómeros.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) diastereómero principal δ: 4,22 (s a., 1H); 4,11 (m, 1H); 3,60 (s a., 1H); 2,92-3,11 (m, 3H); 2,78 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 1,54-1,78 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,27 (qd, J = 4,2, 12,3 Hz, 1H).

EM (ESI, m/z): 244,3 [M+H⁺] para C₁₂H₂₁NO₄.

Preparación B: 7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

30 A una solución de 7-cloro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (preparada tal como se describe en *J. Org. Chem.* (1990), 55, 4744; 5,36 g, 29,68 mmol) en MeOH (98 ml) se añadió NaOMe (25 % en peso en MeOH, 161 ml). La solución resultante se agitó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua (100 ml) y EA (80 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (8 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido beis (5,22 g, 100 % de rendimiento).

35 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 11,96 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H).

Preparación C: éster terc-butílico del ácido trans-(R)-(4-oxiranil-ciclohexil)-carbámico:

C.i. éster terc-butílico del ácido trans-(4-vinil-ciclohexil)-carbámico:

40 Partiendo del éster terc-butílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-carbámico (22 g, 95,9 mmmol), se obtuvo el alqueno del título como un sólido blanco (13,58 g) usando el procedimiento de la Preparación A, etapas A.i y A.ii.

RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 6,65 (m, 1H); 5,73 (ddd, J = 6,4, 10,2, 16,6 Hz, 1H); 4,95 (ddd, J = 1,9, 2,1, 16,6 Hz, 1H); 4,86 (ddd, J = 1,2, 2,1, 10,2 Hz, 1H); 3,12 (m, 1H); 1,62-1,89 (m, 5H); 1,35 (s, 9H), 1,00-1,28 (m, 4H).

EM (ESI, m/z): 226,2 [M+H⁺] para C₁₃H₂₃NO₂.

45 C.ii. éster terc-butílico del ácido trans-[4-(2R)-1,2-dihidroxi-etil]-ciclohexil]-carbámico:

A una mezcla del intermedio C.i (21,65 g, 96,08 mmol) en 2-metil-2-propanol (480 ml) y agua (480 ml) se añadió K₃Fe(CN)₆ (94,9 g), K₂CO₃ (39,9 g), (DHQD)₂Pyr (0,847 g) y K₂OsO₂(OH)₂ (0,354 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHSO₃ (112 g). Las dos capas se decantaron y la fase acuosa se extrajo una vez con EA (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando Na₂SO₄, se

filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9-1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (23,02 g, 92 % de rendimiento).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 6,61 (m, 1H); 4,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 4,24 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 3,21-3,36 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,074 (m, 1H); 1,66-1,80 (m, 4H); 1,53 (m, 1H); 1,35 (s, 9H), 1,00-1,26 (m, 4H).

5 *C.iii. éster terc-butílico del ácido trans-(R)-(4-oxiranil-ciclohexil)-carbámico:*

A una solución del intermedio C.ii (23.02 g, 88.762 mmol) en DCM (240 ml) se añadió TsOH (0,795 g, 0,05 eq.) y ortoacetato de trimetilo (16,1 ml, 1,3 eq.). La reacción continuó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (120 ml) y MeOH (0,03 ml). Se añadió TMS-Cl (16,0 ml, 1,4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 saturado (250ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en MeOH (150 ml) y se añadió NaOMe (25 % en peso en MeOH, 40,5 ml). La reacción continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y NaHSO_4 acuoso (10 %, 120 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM-MeOH 9-1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo. Después de CC del residuo (EA:Hept 2:1), se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17,35 g, 81 % de rendimiento).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,37 (s a., 1H); 3,39 (s a., 1H); 2,68-2,75 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,02-2,10 (m, 2H); 1,96 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,00-1,36 (m, 5H).

20 **Ejemplo 1: 1-((S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:**

1.i. éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-((1S)-1-hidroxi-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,8]naftiridin-1-il)-etil)-tetrahidropiran-3-il)-carbámico:

A una solución del compuesto de la Preparación B (2,65 g, 15 mmol) y del compuesto de la Preparación A (3,65 g, 15 mmol) en DMF (24 ml) se añadió Cs_2CO_3 (5,23 g, 16,05 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 7 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EA (100 ml). La fase acuosa se extrajo una vez más con EA (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 1-4 a 0-1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (3,50 g, 56 % de rendimiento).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,69 (m solapado, 1H); 6,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,65 (dd, $J = 8,8, 12,6$ Hz, 1H); 4,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 4,1, 12,6$ Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (m solapado 1H); 3,80 (m, 1H), 3,30 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,90 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,53-1,63 (m, 2H), 1,34 (s, 9H); 1,33 (m solapado, 1H).

MS (ESI, m/z): 420,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$.

1.ii. 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-amino-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

Una solución del intermedio 1.i. (3,5 g, 8,34 mmol) en TFA (11 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO_3 saturado (20 ml) y DCM-MeOH (9-1, 100 ml) y el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 añadiendo una solución concentrada de NaOH. La fase acuosa se extrajo seis veces con una mezcla DCM-MeOH (9-1, 6 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad proporcionando el compuesto del título como una espuma blancuzca (2,0 g, 75 % de rendimiento).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,65 (dd, $J = 8,8, 12,9$ Hz, 1H); 4,30-4,37 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,79 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H); 2,53 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,50-1,59 (m, 2H); 1,30 (s a., 2H); 1,13 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 320,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$.

45 1.iii. 1-((S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

A una solución del intermedio 1.ii (0,112 g, 0,353 mmol) en DCE (4,5 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadieron tamices moleculares de 3 Å (1,1 g) y 2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-carbaldehído (0,064 g, 0,357 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C. Después de enfriamiento, se añadió NaBH_4 (0,11 g). La reacción continuó durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó en DCM-MeOH (9-1, 100 ml). Los sólidos se retiraron mediante filtración, se lavaron con DCM (50 ml). El filtrado se lavó con NaHCO_3 saturado (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9:1 que contenía el 1 % de NH_4OH acuoso), proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca (0,051 g, 30 % de

rendimiento).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,46 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,64 (dd, $J = 8,8, 12,9$ Hz, 1H); 4,28–4,38 (m, 4H); 3,87–3,96 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,64 (AB syst., $J = 14,4$ Hz, $\Delta = 0,059$ ppm, 2H); 3,21–3,26 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,88 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H); 2,43 (m, 1H); 1,94–2,07 (m, 2H); 1,42–1,62 (m, 2H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 485,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$.

Ejemplo 2: 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

Partiendo del intermedio 1.ii (0,1 g, 0,31 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,052 g, 1,02 eq.), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,088 g, 61 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene el 0,7 % de NH_4OH acuoso).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 4,65 (dd, $J = 8,8, 12,9$ Hz, 1H); 4,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 4,24–4,35 (m, 5H); 3,86–3,96 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,61–3,71 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,89 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H); 2,43 (m, 1H); 1,93–2,09 (m, 2H); 1,45–1,62 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 469,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$.

Ejemplo 3: 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona:

3.i. 4-[(2S)-2-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil]-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del compuesto de la Preparación A (1,43 g, 5,90 mmol) y 7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona (1,04 g, 5,9 mmol), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,168 g) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i (apertura del epóxido, 45 % de rendimiento) y 1.ii (desprotección Boc, 49 % de rendimiento a partir de 0,45 g del intermedio). Las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

MS (ESI, m/z): 320,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$.

3.ii. 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona:

Partiendo del intermedio 3.i (0,082 g, 0,257 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,043 g, 1,002 eq.) y mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii (aminación reductiva), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blancuzca (0,045 g, 37 % de rendimiento). La mezcla de reacción se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH_4OH acuoso).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 8,02 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 4,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 4,23–4,36 (m, 5H); 4,15 (dd, $J = 4,4, 12,6$ Hz, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,67 (AB sist., $J = 14,4$ Hz, $\Delta = 0,06$ ppm, 2H); 3,21 (m, 1H); 2,92 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,13 (s a., 1H); 2,00 (m, 1H); 1,46–1,63 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 469,0 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$.

Ejemplo 4: 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

4.i. 4-[(2S)-2-((2S,5R)-5-Amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil]-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo de 6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona (0,425 g, 2,4 mmol) y del compuesto de la Preparación A (0,584 g, 2,4 mmol), se obtuvo la amina del título como una espuma amarillenta mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i (apertura de epóxido, 37 % de rendimiento) y 1.ii (desprotección Boc, 100 % de rendimiento). En caso necesario, las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

EM (ESI, m/z): 312,3 [$\text{M}+\text{H}^+$] para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$.

4.ii. 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 4.i (0,097 g, 0,304 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,055 g, 1,1 eq.), se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,027 g, 19 % de rendimiento) mediante el

procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM–MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

5 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,60 (traslapado dd, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4,30–4,34 (m, 2H); 4,24–4,28 (m, 2H); 4,20 (dd, J = 3,8, 12,6 Hz, 1H); 3,87–3,99 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,65 (AB sist., J = 14,4 Hz, Δ = 0,06 ppm, 2H); 3,20 (m, 1H); 2,89 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,11 (s a., 1H); 1,99 (m, 1H); 1,46–1,63 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 470.2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₆O₆.

Ejemplo 5: 1–((2S)–2–{(2S,5R)–5–[(6,7–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridazin–3–ilmetil)–amino]–tetrahidropiran–2–il)–2–hidroxi–etil)–7–metoxi–1H–[1,8]naftiridin–2–ona:

10 Partiendo del intermedio 1.ii (0,1 g, 0,31 mmol) y 6,7–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridazin–3–carbaldehído (0,052 g, 1,02 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,039 g, 27 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM–MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

15 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,17 (s, 1H); 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,64 (dd, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,47–4,52 (m, 2H); 4,36–4,42 (m, 3H); 4,31 (dd, J = 4,4, 12,6 Hz, 1H); 3,88–3,94 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,81–3,86 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,89 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,47–1,62 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 470,2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₆.

20 **Ejemplo 6: 1–((2R)–2–{4–[(2,3–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridin–7–ilmetil)–amino]–ciclohexil}–2–hidroxi–etil)–7–metoxi–1H–[1,8]naftiridin–2–ona:**

6.i. 1–[(2R)–2–trans–(4–amino–ciclohexil)–2–hidroxi–etil]–7–metoxi–1H–[1,8]naftiridin–2–ona:

25 Partiendo del compuesto de la Preparación C (1,17 g, 4,82 mmol) y del compuesto de la Preparación B (0,85 g, 4,82 mmol) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,494 g) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.i (apertura de epóxido, 39 % de rendimiento) y Ejemplo 1, etapa 1.ii (desprotección Boc, 84 % de rendimiento). Las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

30 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,55 (dd, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,33 (s a., 1H); 4,28 (dd, J = 4,1, 12,6 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,26 (s a., 2H); 2,42 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,81–1,71 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,08–1,30 (m, 3H); 0,85–1,02 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 318.2 [M+H⁺] para C₁₇H₂₃N₃O₃.

6.ii. 1–((2R)–2–{4–[(2,3–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridin–7–ilmetil)–amino]–ciclohexil}–2–hidroxi–etil)–7–metoxi–1H–[1,8]naftiridin–2–ona:

35 Partiendo del intermedio 6.i (0,1 g, 0,315 mmol) y 2,3–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridin–7–carbaldehído (0,053 g, 1,02 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,117 g, 80 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM–MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

40 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,56 (dd, J = 8,5, 12,3 Hz, 1H); 4,23–4,33 (m, 6H); 3,94 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,65 (s, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,03 (s a., 1H); 1,85–1,95 (m, 3H); 1,65 (m, 1H); 0,88–1,30 (m, 5H).

EM (ESI, m/z): 467.2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₄O₅.

Ejemplo 7: 1–((2R)–2–{4–[(2,3–dihidro–[1,4]dioxino[2,3–c]piridin–7–ilmetil)–amino]–ciclohexil}–2–hidroxi–etil)–7–metoxi–1H–quinoxalin–2–ona:

45 7.i. éster terc–butílico de ácido trans–{4–[(1R)–1–hidroxi–2–(7–metoxi–2–oxo–2H–quinoxalin–1–il)–etil]–ciclohexil}–carbámico:

50 A una solución del compuesto de la Preparación C (1,58 g, 6,55 mmol) en DMF (33 ml) se añadió 7–metoxi–1H–quinoxalin–2–ona (1,18 g, 1,02 eq.) y Cs₂CO₃ (4,27 g, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EA (50 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con EA (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (DCM–MeOH 99–1 después 95–5) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,800 g, 29 % de rendimiento).

EM (ESI, m/z): 418,1 [M+H⁺] para C₂₂H₃₁N₃O₅.

7.ii. 1-[(2R)-2-trans-(4-amino-ciclohexil)-2-hidroxi-etil]-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona:

Partiendo del intermedio 7.i (0,8 g, 1,91 mmol) se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,175 g, 29 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii.

5 EM (ESI, m/z): 318.1 [M+H⁺] para C₁₇H₂₃N₃O₃.

7.iii. 1-((2R)-2-{4-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona:

10 Partiendo del intermedio 7.ii (0,193 g, 0,608 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,101 g, 1 eq.), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blancuzca (0,178 g, 63 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iv. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

15 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,03 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H); 4,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 4,32-4,36 (m, 2H); 4,28-4,30 (m, 2H); 4,25 (dd parcialmente solapado, J = 3,5, 14,1 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 9,0, 14,1 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 3,63 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,07 (s a., 1H); 1,88-1,99 (m, 4H); 1,72 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,97-1,27 (m, 4H).

EM (ESI, m/z): 467,2 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₄O₅.

Ejemplo 8: 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

20 Partiendo del intermedio 1.ii (0,1 g, 0,31 mmol) y 6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-carbaldehído (0,057 g, 1 eq., preparado de acuerdo con el documento WO 2009/000745), se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,020 g, 14 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

25 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,64 (dd, J = 8,5, 12,6 Hz, 1H); 4,53-4,59 (m, 2H); 4,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 3,8, 12,6 Hz, 1H); 3,88-3,94 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,78-3,83 (m, 2H); 3,25-3,31 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,88 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,47-1,62 (m, 2H); 1,17 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 486,4 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₅S.

Ejemplo 9: 1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

30 Partiendo del intermedio 1.ii (0,884 g, 2,77 mmol) y [1.3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (preparado tal como se describe en el documento WO 2006/002047; 0,463 g, 1 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,5 g, 38 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

35 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,81 (s, 2H); 4,65 (dd, J = 9,1, 12,9 Hz, 1H); 4,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 4,4, 12,9 Hz, 1H); 3,90-3,93 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,63-3,74 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,88 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m, 1H); 1,95-2,08 (m, 2H); 1,44-1,65 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 471,3 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₄O₅S.

40 **Ejemplo 10: 3-fluoro-1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:**

10.i. 7-cloro-3-fluoro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:

45 A una solución de N-(6-cloro-3-formilpiridin-2-il)pivalamida (preparada tal como se describe en *J. Org. Chem.* (1990), 55, 4744; 3,0 g, 12,64 mmol) en MeCN (250 ml) se añadió 2-fluoro-fosfonoacetato de trietilo (4 g, 16,51 mmol), cloruro de litio (0,935 g) y DBU (2,8 ml, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre HCl 1 N (100 ml) y éter (150 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (100 ml) y las capas de éter combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se recogió en dioxano (15 ml) y se añadió HCl 6 N (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. Los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron con agua. El sólido se secó al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,38 g, 56 % de rendimiento). El compuesto del título tenía tan solo el 70 % de pureza.

50

EM (ESI, m/z): 199,1 [M+H⁺] para C₈H₄N₂OCIF.

10.ii. 3-fluoro-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:

5 Una solución del intermedio 10.i (1,38g, 6,95 mmol) en una solución de MeONa en MeOH (25 % en peso, 40 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 2 N (10 ml). Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se filtró. Los sólidos se secaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (1,0 g, 74 % de rendimiento). El compuesto del título tenía tan solo el 75 % de pureza.

EM (ESI, m/z): 195.2 [M+H⁺] para C₉H₇N₂O₂F.

10 10.iii. 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-fluoro-7-metoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona:

Partiendo del intermedio 10.ii (1,0 g) y del compuesto de la Preparación A (1,51 g, 6,24 mmol), la amina del título (0,13 g) se obtuvo como un sólido blanco mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i (apertura del epóxido, 7 % de rendimiento) y 1.ii (desprotección Boc, 94 % de rendimiento). En caso necesario, las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,90 (dd, J = 9,0, 13,2 Hz, 1H); 4,67 (dd, J = 4,2, 13,2 Hz, 1H); 3,93-4,03 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,38 (dt, J = 2,9, 10,8 Hz, 1H); 3,04 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,65-1,86 (m, 2H); 1,36 (s a., 3H); 1,27 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 338,3 [M+H⁺] para C₁₆H₂₀N₃O₄F.

20 10.iv. 3-fluoro-1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-((3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino)-tetrahydro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:

Partiendo del intermedio 10.iii (0,130 g, 0,407 mmol) y [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (0,068 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (0,03 g, 15 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

25 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 5,80 (s, 2H); 4,72 (dd, J = 9,0, 12,6 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 4,1, 12,6 Hz, 1H); 3,89-3,97 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,64-3,74 (m, 2H); 3,19 (m, 1H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m solapado, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,14-1,63 (m, 2H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 489,5 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₄O₅FS.

30 **Ejemplo 11: 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:**

11.i. 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxipirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona:

35 Partiendo de 6-metoxipirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (preparada tal como se describe en el documento WO 2008/128942; 1,58 g, 8,97 mmol) y del compuesto de la Preparación A (2,35 g, 9,68 mmol), la amina del título se obtuvo como un sólido blanco (2,41 g) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i (apertura del epóxido, 48 % de rendimiento) y 1.ii (desprotección Boc, 91 % de rendimiento). En caso necesario, las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

EM (ESI, m/z): 321,3 [M+H⁺] para C₁₅H₂₀N₄O₄.

40 11.ii. 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahydro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

Partiendo del intermedio 11.i (0,160 g, 0,5 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,092 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,035 g, 15 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH). El compuesto se trituró posteriormente en TBME.

45 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,59-4,63 (m, 2H); 4,33-4,38 (m, 2H); 4,21 (dd, J = 3,8, 12,3 Hz, 1H); 3,87-4,01 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,59-3,70 (m, 2H); 3,21-3,26 (m, 2H); 3,21 (m solapado, 1H); 2,89 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,42 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 2H); 1,43-1,64 (m, 2H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 486,4 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₅S.

Ejemplo 12: 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

12.i. 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-(((6,7-dihidro-[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-il)metil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-1,2-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona:

5 Partiendo del intermedio 11.i (0,205 g, 0,644 mmol) y 6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-carbaldehído (0,119 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (0,120 g, 38 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso). El compuesto se trituró posteriormente en TBME.

EM (ESI, m/z): 489,6 [M+H⁺] para C₂₂H₂₈N₆O₅S.

10 12.ii. 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-((6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona:

15 A una solución del intermedio 12.i (0,1 g, 0,226 mmol) en DCM (2,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió MnO₂ (0,039 g, 0,451 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso) proporcionando el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,076 g, 70 % de rendimiento).

RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,53-4,63 (m, 4H); 4,21 (dd, J = 4,1, 12,6 Hz, 1H); 3,87-4,01 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,76-3,86 (m, 2H); 3,25-3,30 (m, 2H); 3,21 (m, 1H); 2,89 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,42 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 2H); 1,43-1,64 (m, 2H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 487,56 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₆O₅S.

20 **Ejemplo 13: 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona:**

13.i. 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxipirido[2,3-b]pirazin-6(5H)-ona:

25 Partiendo de 3-metoxipirido[2,3-b]pirazin-6(5H)-ona (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/087153; 0,6 g, 3,40 mmol) y del compuesto de la Preparación A (0,83 g, 3,40 mmol) se obtuvo la amina del título como una espuma amarillenta (0,173 g) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapas 1.i (apertura del epóxido, 80 % de rendimiento) y 1.ii (desprotección Boc, 21 % de rendimiento). En caso necesario, las mezclas de reacción brutas se purificaron mediante CC usando una mezcla apropiada de disolventes.

30 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,18 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 4,62 (dd, J = 8,8, 12,9 Hz, 1H); 4,48 (d a., J = 5,9 Hz, 1H); 4,25 (dd, J = 4,4, 12,9 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,80 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,55 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,50-1,68 (m, 4H); 1,14 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 321,1 [M+H⁺] para C₁₅H₂₀N₄O₄.

13.ii. 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona:

35 Partiendo del intermedio 13.i (0,084 g, 0,261 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,043 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,057 g, 47 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

40 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,17 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 4,61 (dd, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,30-4,34 (m, 2H); 4,24-4,28 (m, 2H); 4,24 (dd, J = 4,1, 12,6 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,93-3,85 (m, 2H); 3,60-3,70 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,88 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,06 (s a., 1H); 1,99 (m, 1H); 1,44-1,62 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 470,2 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₆.

Ejemplo 14: 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino)-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona:

45 Partiendo del intermedio 13.i (0,096 g, 0,3 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]oxathiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (0,055 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,080 g, 55 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

EM (ESI, m/z): 486,3 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₅O₅S.

Ejemplo 15: 5-((S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona:

5 Partiendo del intermedio 13.i (0,115 g, 0,36 mmol) y 6,7-dihidro-[1,4]oxathiino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (0,066 g, 1,0 eq.) se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillenta (0,056 g, 32 % de rendimiento) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.iii. El material bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contenía el 0,7 % de NH₄OH acuoso).

10 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,17 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 4,61 (dd solapado, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,55-4,58 (m, 2H); 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,24 (dd, J = 4,1, 12,6 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,85-3,94 (m, 2H); 3,75-3,85 (m, 2H); 3,25-3,31 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,87 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,45-1,61 (m, 2H); 1,18 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 487.6 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₆O₅S.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención**Ensayos *in vitro***1) Concentraciones inhibitoras mínimas de crecimiento bacteriano:15 Procedimientos experimentales:

Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC; mg/l) se determinaron en medio ajustado en cationes de Mueller-Hinton mediante un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción presentada en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006.

20 Resultados:

Todos los compuestos del Ejemplo se analizaron contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Los resultados del ensayo antibacteriano típico se presentan en la Tabla 1 a continuación (MIC en mg/l).

Tabla 1

Ejemplo N°	MIC para <i>S. aureus</i> 29213	Ejemplo N°	MIC para <i>S. aureus</i> 29213
1	≤ 0,031	2	≤ 0,031
3	≤ 0,031	4	≤ 0,031
5	0,063	6	≤ 0,031
7	≤ 0,031	8	0,5
9	≤ 0,031	10	≤ 0,031
11	≤ 0,031	12	0,063
13	0,125	14	≤ 0,031
15	0,25		

25 2) Bloqueo *in vitro* de los canales hERG K⁺:Principio:

30 La prolongación del intervalo QT inducido mediante fármacos y la disritmia ventricular resultante, incluyendo *Torsades de Pointes*, es un evento adverso que ocurre, entre otros fármacos, en algunos miembros de diversas clases de antiinfecciosos. Durante los últimos años, ha habido numerosos productos antibacterianos se han retirado del mercado o se han abandonado en diversas fases del desarrollo clínico debido a su potencial para causar esta toxicidad que puede ser mortal. Los antiinfecciosos atraen una especial atención, ya que estos se usan en concentraciones más bien altas y se añaden frecuentemente a regímenes farmacológicos complejos cuando puede

carecer de una información completa con respecto a un régimen farmacológico.

Se han implicado determinadas clases de antiinfecciosos, tales como los macrólidos y las quinolonas, así como la recientemente descubierta viquidacina, que pertenece a la misma clase química que los compuestos de la presente invención. De hecho, la capacidad de prolongar el intervalo QT frecuentemente varía entre los miembros de esta clase de fármacos y el potencial para este efecto no puede ser predicho de manera precisa durante el diseño y desarrollo del fármaco. El mejor elemento de predicción es la extensión del bloqueo del canal hERG K⁺. A pesar de que se han desarrollado algunos modelos de predicción para la inhibición de hERG, no existe hoy en día una relación clara entre estructura y actividad para predecir dicha inhibición. Hemos descubierto que la combinación de dos características de la presente invención lleva a compuestos con menores desventajas hERG mientras se mantiene el nivel de actividad antibacteriana.

Procedimientos experimentales:

Los canales hERG K⁺ se han clonados a partir del corazón humano y los canales recombinantes se expresan de manera estable en células CHO-K1 (CHO_{hERG}). Estas células han sido adquiridas de bSys GmbH (CH-4052 Basilea, Suiza) y se cultivan en frascos de 150 ml a 37 °C en 5 % de CO₂. Cuando estas células confluyen a ~100 %, se separan con solución al 0,25 % de tripsina-EDTA y se disponen en una unidad de preparación de células de un robot automatizado QPatch para la técnica *patch-clamp* (Sophion Bioscience A/S, 2750 Ballerup, Dinamarca).

Las corrientes a través de los canales hERG K⁺ (I_{hERG}) se determinan usando el siguiente protocolo de soluciones tampón y voltaje:

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

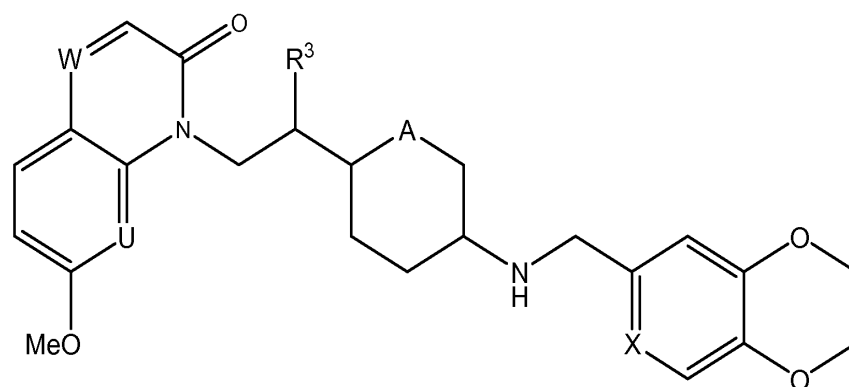
Solución intracelular (en mM): [KCl] = 140; [NaCl] = 10; [MgCl₂] = 1; [HEPES] = 10; [EGTA] = 5; [Mg-ATP] = 5; [Na₃-GTP] = 0,1; pH ajustado a 7,2 con KOH;

Protocolo de voltaje: el potencial en reposo es de -80 mV y la frecuencia de estimulación es de 0,1 Hz. Las corrientes hERG K⁺ se miden como la corriente promedio durante los últimos 20 ms del pulso de 500 ms a -40 mV menos la corriente promedio durante los últimos 20 ms del pulso de 50 ms a -40 mV.

Después que las células se han estabilizado durante algunos minutos y que las corrientes son estables, se registra la amplitud de I_{hERG} en condiciones controladas. A continuación, el robot QPatch aplica los compuestos de ensayo a la célula a la concentración de ensayo y, después de 4 minutos de estimulación, se registra la amplitud de I_{hERG} en las condiciones de ensayo. La frecuencia de las dos amplitudes se usa para definir un bloque fraccional y el bloque promedio en dos células se usa para proporcionar el efecto de una concentración dada (por ejemplo, 10 μM). Si para un compuesto de ensayo dado se han probado un número suficiente de concentraciones, se calcula una CI₅₀ aparente para la inhibición de I_{hERG}.

Resultados:

El ensayo de los compuestos que tienen la fórmula I_{COMP} que se muestra a continuación



I_{COMP}

usando los procedimientos experimentales descritos anteriormente para el MIC respecto de la bacteria *S. aureus* A798 y para el bloqueo *in vitro* de los canales hERG K⁺ proporciona los resultados que se resumen en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Ejemplo N° o Ejemplo de Referencia N°.	U	W	A	R ³	X	MIC para <i>S. aureus</i> A798	% de inhibición de hERG (a 10 µM)
Ejemplo N° 2	N	CH	O	OH	N	≤ 0,063	18
Ejemplo N° 3	CH	N	O	OH	N	≤ 0,063	18
Ejemplo N° 4	N	N	O	OH	N	≤ 0,063	7
Ejemplo N° 6	N	CH	CH	OH	N	≤ 0,063	35
Ejemplo N° 7	CH	N	CH	OH	N	0,125	18
Ejemplo de Referencia N° 1	N	CH	O	OH	CH	≤ 0,063	74
Ejemplo N° 388 de WO 2006/137485	CH	N	CH	H	N	≤ 0,063	75

Otros compuestos de Ejemplo también se analizaron para determinar el bloqueo *in vitro* de los canales hERG K⁺. Los resultados de estos ensayos están reunidos en la Tabla 3 siguiente

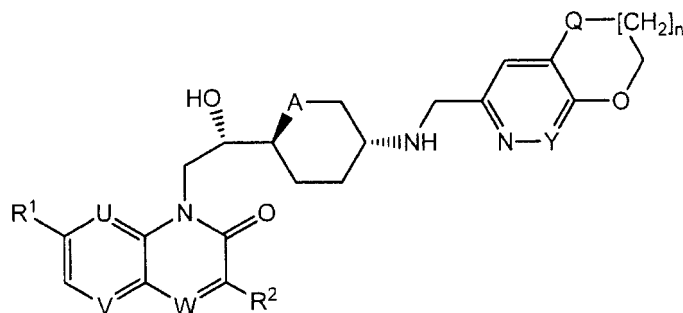
5

Tabla 3

Ejemplo N°	% de inhibición hERG (a 10 µM)	Ejemplo N°	% de inhibición hERG (a 10 µM)
1	32	5	28
8	6	9	52
10	48	11	45
12	7	13	5
15	0		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 en la que

R¹ representa alcoxi (C₁-C₄);

cada uno de U y V representa CH y W representa CH o N, o

U representa N, V representa CH y W representa CH o N, o

cada uno de U y V representa N y W representa CH;

10 R² representa hidrógeno o flúor cuando W representa CH o R² representa hidrógeno cuando W representa N;

A representa O o CH₂;

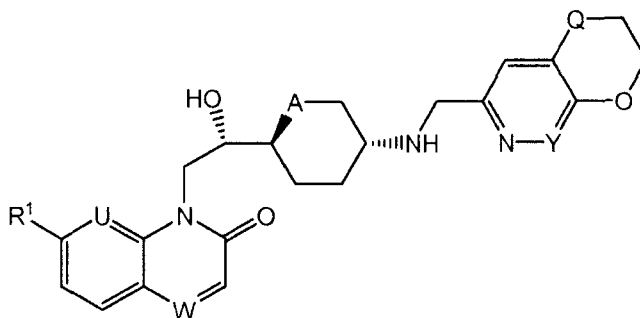
Y representa CH o N;

Q representa O o S; y

n representa 0 o 1;

15 o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_P



I_P

en la que

R¹ representa alcoxi (C₁-C₄);

20 U y W representan cada uno independientemente CH o N;

A representa O o CH₂;

Y representa CH o N; y

- Q representa O o S;
o una sal de dicho compuesto.
3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en la que Y representa CH;
o una sal de dicho compuesto.
- 5 4. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que Q representa O;
o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R¹ representa metoxi;
o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que A representa O;
10 o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que A representa CH₂;
o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que n representa 1;
o una sal de dicho compuesto.
- 15 9. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que:
R¹ representa metoxi;
U representa N y bien V representa CH y W representa N o bien V representa N y W representa CH;
R² representa hidrógeno;
A representa O o CH₂;
20 Y representa CH;
Q representa O o S; y
n representa 1,
o una sal de tal compuesto.
10. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que está seleccionado de entre los siguientes:
- 25 - 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 30 - 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidropiran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona;
- 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
- 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 35 - 1-((2R)-2-4-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
- 1-((2R)-2-4-[(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona;
- 40 - 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;

- 1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona;
 - 3-fluoro-1-((2S)-2-hidroxi-2-((2S,5R)-5-[(3-oxa-1-tia-5-aza-indan-6-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)etil)-7-metoxi-1H-[1, 8] naftiridin-2-ona;
 - 5 - 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
 - 4-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-6-metoxi-4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona;
 - 10 - 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-SH-pirido[2,3b]pirazin-6-ona;
 - 5-((2S)-2-((2S,5R)-5-[(2,3-dihidro-4-oxa-1-tia-6-aza-naftalen-7-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-SH-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona;
 - 5-((S)-2-((2S,5R)-5-[(6,7-dihidro-8-oxa-5-tia-1,2-diaza-naftalen-3-ilmetil)-amino]-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona;
 - 15 o una sal de dicho compuesto.
11. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 20 13. Un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.
- 25 14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para un uso según la reivindicación 13, en el que la infección bacteriana está seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis, infecciones intra-abdominales, infecciones gastrointestinales, infecciones por *Clostridium difficile*, infecciones del tracto urinario, infecciones de transmisión sexual, infecciones por cuerpos extraños, osteomielitis, enfermedad de Lyme, infecciones tóxicas, infecciones oftalmológicas, tuberculosis y enfermedades tropicales.
- 30 15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para un uso según la reivindicación 13, en el que la infección bacteriana está seleccionada del grupo que consiste en infecciones del tracto respiratorio, otitis media, meningitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, neumonía y bacteriemia.