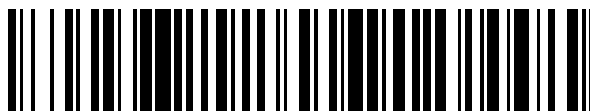


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 551**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09757966 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2297107**

54 Título: **Derivados de [4-(1-amino-etil)-ciclohexil]-metil-amina y [6-(1-amino-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-metil-amina como antibacterianos**

30 Prioridad:

03.06.2008 WO PCT/IB2008/052157

18.12.2008 WO PCT/IB2008/055421

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

29.01.2014

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

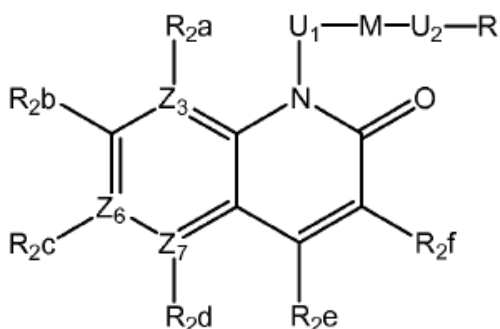
ES 2 440 551 T3

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).

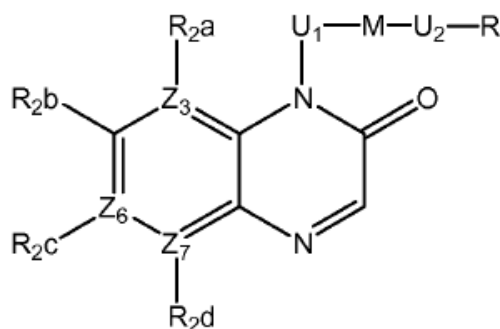
DESCRIPCIÓN

Derivados de [4-(1-amino-etil)-ciclohexil]-metil-amina y [6-(1-amino-etil)-tetrahidro-piran-3-il]-metil-amina como antibacterianos

- 5 La presente invención se refiere a derivados de [4-(1-amino-etil)-ciclohexil]-metil-amina y [6-(1-amino-etil)-tetrahidro-piran-3-il]-metil-amina, 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 varios patógenos humanos y veterinarios que incluyen, entre otros, bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias y micobacterias.
- 10 El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados genéticamente. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerbaban el problema del desarrollo de resistencias creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y manteniendo los reservorios huésped a largo plazo, por ejemplo en pacientes inmunocomprometidos.
- 15 En ambientes hospitalarios, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se han vuelto resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto son difíciles, si no imposible, de tratar:
- *S. aureus* es resistente a β -lactámidos, las quinolonas y ahora incluso a la vancomicina;
 - *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a los antibióticos de penicilina o quinolona e incluso a los nuevos macrólidos;
 - los *Enterococci* son resistentes a quinolona y vancomicina y los antibióticos de β -lactámidos son ineficaces contra estas cepas;
 - las *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporinas y quinolona;s
 - *P. aeruginosa* es resistente a β -lactámidos y a quinolonas.
- 25 Además, la incidencia de cepas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos tales como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, está aumentando de forma constante y los nuevos organismos emergentes como *Acinetobacter spp.*, que se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos actualmente usados, se están convirtiendo en un problema real en el ambientes hospitalarios. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que dominen a los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, especies *E. coli* productoras de ESBL y *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* (Clinical Infections Diseases (2006), 42657-68).
- 30 Además, se está reconociendo cada vez más que los microorganismos que causan infecciones persistentes son agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas severas como úlceras pépticas o enfermedades cardíacas.
- 35 El documento WO 2006/134378 describe notablemente compuestos antibacterianos de las fórmulas (A1) y (A2)



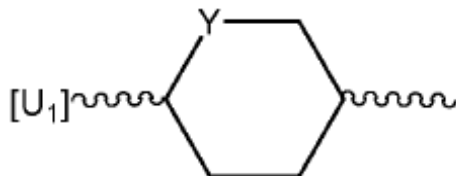
(A1)



(A2)

en las que Z_3 , Z_6 y Z_7 son C o N siempre que cuando Z_3 , Z_6 o Z_7 es N entonces R_{2a} , R_{2c} o R_{2d} está ausente; R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} y R_{2d} pueden cada uno representar independientemente (particularmente) H, flúor, cloro o alcoxi(C_1 - C_6); “-

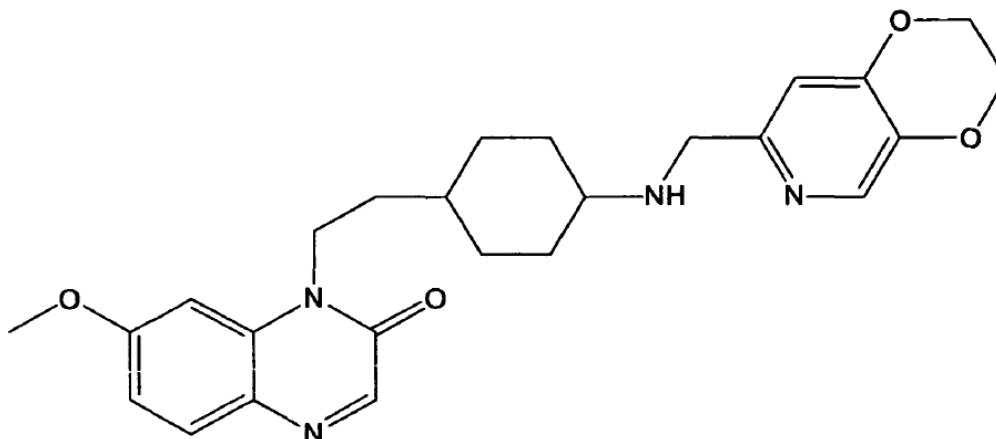
--" es un enlace o está ausente; Z es CH o N cuando "--" es un enlace, o Z es O o NH cuando "--" está ausente; U₁ puede representar CRaRb-CRcRd, donde Ra, Rb, Rc y Rd pueden representar cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆); M puede representar particularmente el grupo



5 en el que Y particularmente puede ser CH₂ u O; U₂ particularmente puede representar NH-CH₂; R particularmente puede representar arilo o héteroarilo que puede ser sustituido opcionalmente en carbono; y cualquiera de L, U₁, M, U₂ y R puede ser sustituido opcionalmente en carbono por uno a tres sustituyentes seleccionados de (particularmente) halo, oxo o amino. Sin embargo, el documento WO 2006/134378 no divulga específicamente ningún compuesto que tiene un grupo amino unido al radical U₁.

10 Los documentos WO 2006/137485, WO 2007/138974 y WO 2008/009700 describen compuestos antibacterianos similares basados en un patrón recurrente 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinoxalin-2-ona o 1H-[1,5]naftiridin-2-ona. Una vez más no se describen ningunos compuestos de este tipo que tiene un grupo amino unido a la cadena media en estos documentos.

15 Además, el documento EP 1 900 732 divulga derivados 2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1-(2H)-ilo o 2-oxoquinoxalim-1(2H)-ilo como derivados de antibióticos. Un ejemplo de los compuestos específicos descritos en el presente documento es el compuesto del Ejemplo 388, que tiene la estructura siguiente:

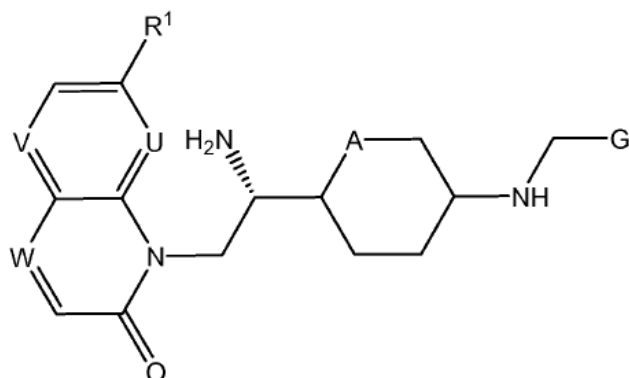


Como para los demás documentos mencionados en lo que antecede, en el documento EP 1 900 732 no se ha descrito ningún compuesto de este tipo que tenga un grupo amino unido a la cadena de en medio.

20 La presente invención proporciona otros compuestos antibacterianos basados en un motivo 1H-quinolin-2-ona, 1H-quinoxalin-2-ona, 1H-[1,5]naftiridin-2-ona o 1H-[1,8]naftiridin-2-ona.

Varias realizaciones de la invención se presentan como sigue:

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



I

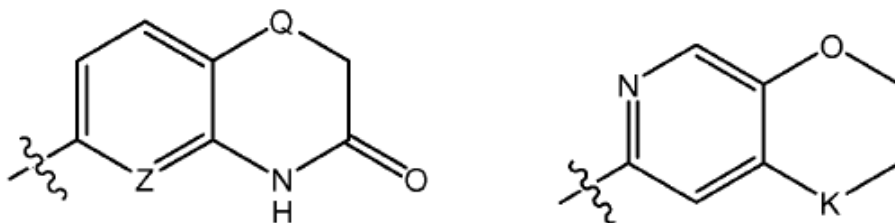
en la que

R¹ representa alcoxi o halógeno;

U, V y W cada uno representa CH, o uno de U, V y W representa N y los otros representan cada uno CH;

5 A representa CH₂ u O;

G es CH=CH-E, donde E representa un grupo fenilo mono o di-sustituido con halógeno (particularmente flúor), o G es un grupo de una de las fórmulas siguientes



en las que Z representa CH o N, Q representa O o S y K representa O o S;

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

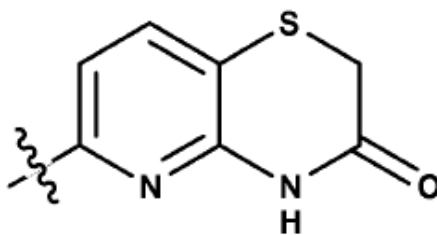
Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de varias fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen de forma uniforme a lo largo de la especificación y las reivindicaciones, a menos que una definición que establezca expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia o más ajustada:

15 - El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término "alquilo (C₁-C_x)" (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.

20 - El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El término "alcoxi (C₁-C_x)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.

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

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



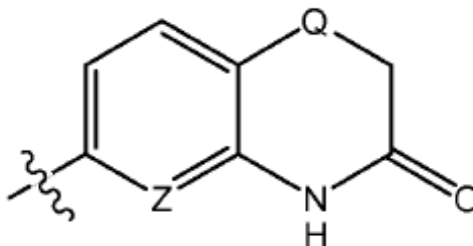
es el grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-ilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de bases y/o ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicas. Puede consultarse "Salt selection for basic drugs", int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

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

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado 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" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solciitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C a Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C.

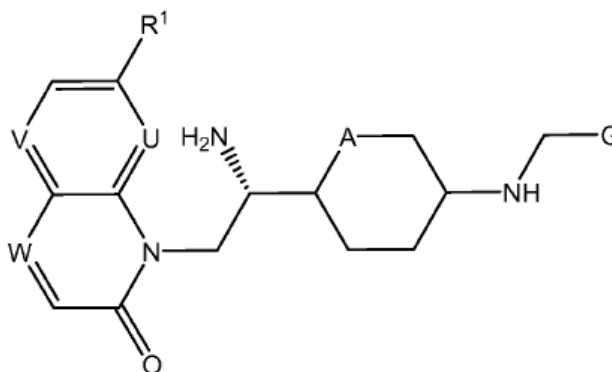
ii) Por tanto, la invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización i) que son tales que U representa CH y que G es CH=CH-E, donde E representa un grupo fenilo mono o di-sustituido con halógeno (particularmente flúor), o G es un grupo de la fórmula



en la que Z representa CH o N y Q representa O o S;

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

iii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización i) que también son los compuestos de fórmula I_{CE}



I_{CE}

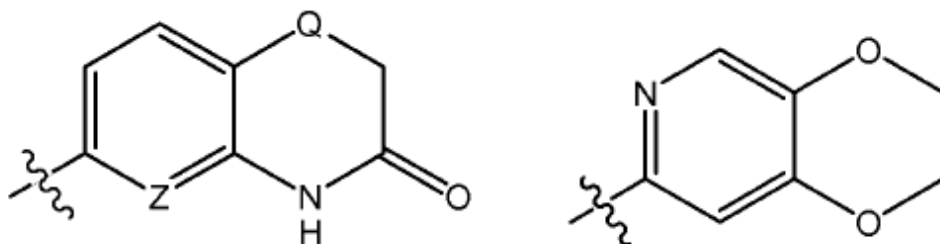
en la que

R¹ representa alcoxi o flúor (particularmente alcoxi y especialmente metoxi);

U, V y W cada uno representa CH, o U representa CH, uno de V y W representa N y el otro representa CH, o también U representa N y V y W representa cada uno CH;

A representa CH₂ u O;

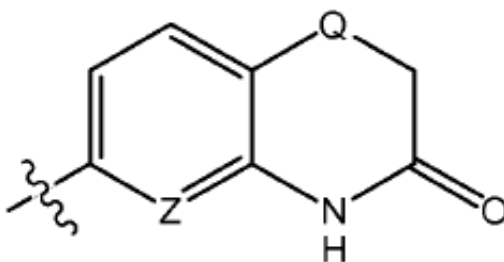
- 5 G es CH=CH-E, donde E representa un grupo fenilo disustituido con halógeno (particularmente disustituido con flúor), o G es un grupo de una de las fórmulas siguientes



en las que Z representa CH o N y Q representa O ó S;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de compuestos de fórmula I_{CE}.

- 10 iv) Por tanto, la invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula I_{CE} de acuerdo con la realización iii) que son de manera que U representa CH, V y W cada uno representa CH, o uno de V y W representa N y el otro representa CH, y G es CH=CH-E, donde E representa un grupo fenilo disustituido con halógeno (particularmente disustituido con flúor), o G es un grupo de fórmula



- 15 en la que Z representa CH o N y Q representa O o S;

y a sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos de fórmula I_{CE}.

- 20 v) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a iv) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) será de manera que R¹ es alcoxi (C₁-C₄) o flúor (y preferentemente alcoxi (C₁-C₃), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi).

vi) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuales serán preferidas las sales farmacéuticamente aceptables), serán de manera que U representa CH.

- 25 vii) En una realización secundaria particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con lo definido en la realización vi) arriba o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que V y W cada uno representa CH.

viii) En otra subrealización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en la realización vi) anterior o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que uno de V y W representa N y el otro representa CH.

- 30 ix) De acuerdo con una variante de la subrealización viii), los compuestos de fórmula I como se define en la realización viii) anterioro sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que V representa N y W representa CH.

x) De acuerdo con la otra variante de la subrealización viii) los compuestos de fórmula I como se define en la realización viii) anterior o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de

manera que V representa CH y W representa N.

xi) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que U representa N.

5 xii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se define en la realización xi) anterior o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que V y W cada una representa CH.

10 xiii) De una manera general, los compuestos de fórmula I como se define en la realización i) anterior o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que U, V y W cada uno representa CH, o U y W cada uno representa CH y V representa N, ó U y V cada uno representa CH y W representa N, o también U representa N y V y W cada uno representa CH (por el cual R¹ será preferentemente alcoxi(C₁-C₄) o flúor, y preferentemente alcoxi(C₁-C₃), en particular metoxi o etoxi, especialmente metoxi).

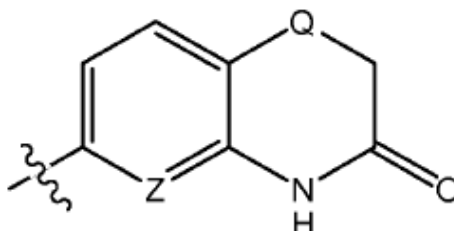
xiv) De acuerdo con una variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xiii) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que A representa CH₂.

15 xv) De acuerdo con la otra variante principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xiii) anterioro sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que A representa O.

20 xvi) De acuerdo con una realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de realizaciones i) a xv) anterior o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que G es un grupo de la fórmula CH=CH-E (mediante el cual el enlace doble del grupo está preferentemente en la configuración (E)).

xvii) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se define en la realización xvi) anterioro sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que E representa un grupo fenilo disustituido con halógeno (preferentemente disustituido con flúor, por ejemplo 2,5-difluorofenilo).

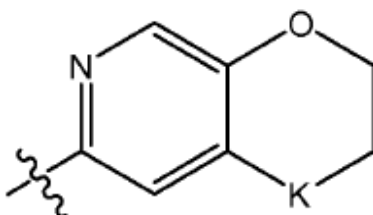
25 xviii) De acuerdo con otra realización principal de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de realizaciones i) a xv) anterioreso sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán de manera que G es un grupo de la fórmula



en la que Z representa CH o N y Q representa O o S.

30 xix) Preferentemente, los compuestos de fórmula I como se define en la realización xviii) anterioro sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que Z representa CH y Q representa O o de manera que Z representa N y Q representa O ó S (preferentemente de manera que Z representa N y Q representa O o S).

35 xx) De acuerdo con otra realización principal más de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xv) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que G es un grupo de la fórmula

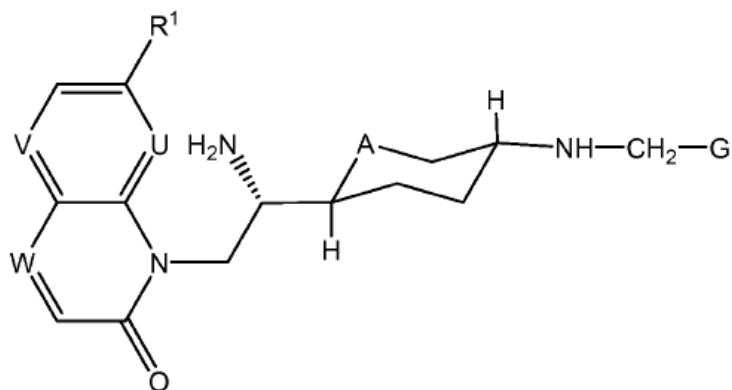


en la que K representa O o S (y preferentemente O).

xxi) De una manera general, los compuestos de fórmula I como se define en la realización i) o iii) anterior o en la combinación de la realización i) o iii) con cualquiera de las realizaciones v) a xv), o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables), serán tales que G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo (y preferentemente 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)vinilo.

xxii) También de una manera general, los compuestos de fórmula I como se define en la realización ii) o iv) anteriores o en la combinación de la realización ii) o iv) con cualquiera de las realizaciones v) a x), xiv) y xv), o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo.

xxiii) Además, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xxii) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que poseen la estereoquímica siguiente:



En otras palabras, los compuestos de fórmula I como se define en una de las realizaciones i) a xxii) anteriores o sus sales (entre las cuáles se preferirán las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que las cadenas laterales sin hidrógeno del anillo ciclohexano o tetrahidropirano están en la configuración trans. Así, en el caso particular en el que A representa O, la estereoquímica absoluta del anillo de tetrahidropirano preferentemente será (2S, 5R).

xxiv) Particularmente preferidos son los compuestos siguientes de fórmula I como se define en la realización i) o iii):

-6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

-6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

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

-1-((2S)-2-amino-2-((2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

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

-6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

-6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y

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

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

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

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

-1-((1R)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

10 así como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, por lo que los primeros 9 compuestos y sus sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) constituyen una subrealización secundaria.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, es decir de acuerdo una de las realizaciones i) a xxiv), son apropiadas para el uso como compuestos activos quimioterapéuticos en medicina veterinaria y humana, y como sustancias para preservar materiales inorgánicos y orgánicos en particular todos los tipos de materiales orgánicos por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

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

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención además son útiles para tratar infecciones producidas por protozoos causadas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*,
 55 *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 sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son apropiados, para la prevención o tratamiento de una

infección bacteriana.

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

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

Cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I debe entenderse como que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea adecuado y cómodo.

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

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

- 15 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser efectuada de una forma que será familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams y Wilkins]) que produce los compuestos descritos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos apropiados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.
- 20

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

- 25 Además, cualquier preferencia indicada para compuestos de fórmula I (o para los compuestos mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o las sales de los mismos, etc.) aplica *mutatis mutandis* a compuestos de fórmula I_{CE}.

- 30 Además, los compuestos de fórmula I también pueden usarse para propósitos de limpieza, por ejemplo para eliminar microbios y bacterias patógenos de los instrumentos quirúrgicos o para hacer un cuarto o un área aséptica. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I podrían estar contenidos en una solución o en una formulación de aerosol.

Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación.

Preparación de compuestos de fórmula I

Abreviaturas:

- 35 Las abreviaturas siguientes se utilizan en la memoria y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AD-mix α	1,4-bis(dihidroquinina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
40 AD-mix β	1,4-bis(dihidroquinidina)ftalazina, K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ y K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O
Alloc	aliloxicarbonilo
aq.	acuoso
br.	amplio
45 Boc	ter-butoxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo

ES 2 440 551 T3

	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DCE	1,2-dicloroetano
5	DCM	diclorometano
	(DHQD) ₂ PYR	hidroquinidina 2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPE	diisopropiléter
10	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxi etano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfoxido
15	DPPA	difenil fosforil azida
	EA	acetato de etilo
	ESI	Ionización por electropulverización
	eq.	equivalente
	éter	dietil éter
20	Et	etil
	EtOH	etanol
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	Hex	hexano
	Hept	heptano
25	HV	condiciones de alto vacío
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeOH	metanol
30	MS	Espectroscopia de masa
	Ms	metanosulfonilo (mesilo)
	NMO	N-oxido N-metil-morfolina
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio en carbono
35	Pd(OH) ₂ /C	dihidroxido de paladio en carbono
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloilo

	PTT	tribromuro de feniltrimetilamonio
	Pyr	piridina
	quant.	cuantitativo
	rac.	racémico
5	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	tBu	ter-butilo
	TEA	trietilamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
10	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
	Ts	para-toluenosulfonilo
	wt%	por ciento en peso
15	% v/v	por ciento en volumen

Técnicas de reacción generales:

Técnica de reacción general 1: protección de amina:

Las aminas generalmente están protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Boc o Fmoc. Se obtienen haciendo reaccionar la amina con cloroformiato de alilo o bencilo, di *tert*-butil dicarbonato o Fmoc-Cl en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol. También pueden estar protegidas como derivados de *N*-bencilo mediante la reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃ o TEA. Como alternativa, los derivados de *N*-bencilo pueden obtenerse mediante aminación reductora en presencia de benzaldehído y un reactivo de borohidruro tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃ en un disolvente tal como EtOH. Estrategias adicionales para introducir otros grupos de protección de aminas se han descrito en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción general 2: aminación reductora

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se realiza en un sistema de disolventes que permite eliminar el agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeotropo disolvente-agua o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, MgSO₄ o Na₂SO₄). Dicho disolvente es típicamente tolueno, hex, THF, DCM o DCE o mezcla dedisolventes tales como MeOH-DCE. La reacción puede ser catalizada por rastros de ácido (generalmente AcOH). La imina intermediaria se reduce con un agente de reducción apropiado (por ejemplo NaBH₄, NaBH₃CN, o NaBH(OAc)₃ o a través de la hidrogenación sobre un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se realiza entre -10°C y 110°C, preferentemente entre 0°C y 60°C. La reacción también se puede realizar en un recipiente. También puede ser realizada endisolventes próticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo de picolina-borano (Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906). En el caso particular del amoniaco, se puede usar acetato de amonio como sustituyente y el agente de reducción preferido en este caso es NaBH₃CN.

Técnica de reacción general 3: reacción de Mitsunobu:

El alcohol se hace reaccionar con diferentes nucleófilos tales como fthalamida, DPPA o ácido hidrazoico, generados a partir de NaN₃ en medio ácido, en presencia de PPh₃ y DEAD o DIAD en un disolvente tal como THF, DMF, DCM ó 1,2-DME entre -20°C y 60°C como recapitula O. Mitsunobu, en Synthesis (1981), 1.

Técnica de reacción general 4: oxidación de alcoholes

Los alcoholes se pueden transformar en sus aldehídos o cetonas correspondientes mediante oxidación en condiciones de Swern (ver D. Swern et al, J. Org. Chem. (1978), 43, 2480-2482), Dess Martin (véase D.B. Dess y J.C. Martin, J. Org. Quím. (1983), 48, 4155) o Ley (usando perrutenato de tetrapropilamonio, véase Syntesis (1994), 7, 639-66) condiciones, respectivamente.

Técnica de reacción general 5: desprotección de amino:

5 Los carbamatos de bencilo se desprotegen mediante hidrogenolisis sobre un catalizador noble (por ejemplo Pd/C o Pd(OH)₂/C). El grupo Boc se elimina en condiciones ácidas, tales como HCl en un disolvente orgánico tal como MeOH o dioxano, o TFA puros o diluidos en un disolvente tal como DCM. El grupo Fmoc se elimina mediante el tratamiento con una base orgánica tal como piperidina o morfolina en un disolvente tal como DMF. Otros procedimientos generales para eliminar grupos de protección de aminas se han descrito en Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed (1999), 494-653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc., New York).

Técnica de reacción general 6: reducción de aldehídos o cetonas en sus alcoholes correspondientes:

10 Los aldehídos o cetonas se pueden reducir a los alcoholes correspondientes usando varios agentes de reducción como recapitula Larock, R.C. en Comprehensive Organic Transformations A guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed., Wiley, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto (1999), Section Alcohols and phenols; pág. 1075 a 1110. Entre ellos LiAlH₄ y NaBH₄ son los más preferidos.

Técnica de reacción general 7: activación de alcohol

15 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pyr, THF o DCM entre -30°C y +50°C. En el caso del trifluorometanosulfonato o metanosulfonato, también se puede usar Tf₂O o Ms₂O. Estos sulfonatos se pueden hacer reaccionar con NaI en acetona entre +40°C y +80°C liberando los derivados de yodo correspondientes.

Técnica de reacción general 8: obtención de aminas a partir de azidas:

20 Las azidas se hidrogenan sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C en disolvente tal como MeOH o EA. También se pueden usar otros agentes reductores tales como SnCl₂ en MeOH o Zn en AcOH. La reducción también se puede realizar usando PPh₃ en presencia de agua como se describe en J. Med. Quím. (1993), 36, 2558-68.

Técnica de reacción general 9: *cis*-dihidroxilación:

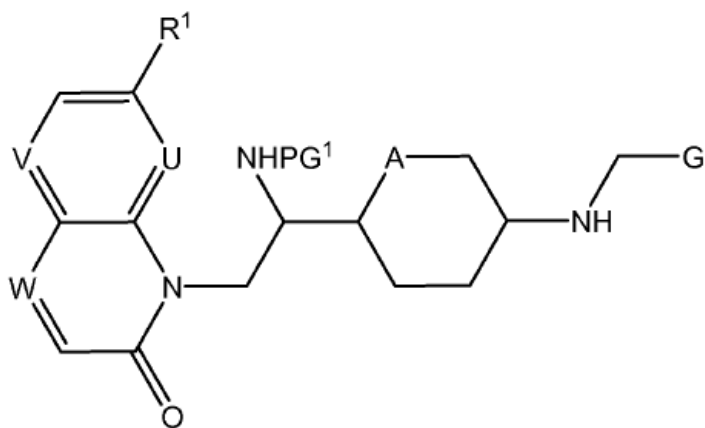
25 El diol se obtiene mediante la dihidroxilación del derivado etilénico correspondiente usando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en presencia de un co-oxidante tal como NMO en undisolvente aq. tal como una mezcla acetona-agua o DCM-agua (ver Cha, J.K. Chem. Rev. (1995), 95, 1761-1795). Los *cis*-dioles quirales se obtienen usando AD-mix α o AD-mix β en presencia de metanosulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en Chem. Rev. (1994), 94, 2483. El sentido de inducción depende del ligando quiral contenido en la mezcla AD, ya sea un ligando basado en dihidroquinina en AD-mix α o un ligando basado en dihidroquinidina en AD-mix β .

30 Procedimientos de preparación generales:Preparación de los compuestos de fórmula I:

35 Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los procedimientos que se proporcionan más adelante, mediante procedimientos que se proporcionan en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes concretos usados, pero tales condiciones puede determinarlas un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

40 Las secciones a) a d) más adelante en el presente documento describen procedimientos generales para preparar los compuestos de fórmula I. La preparación de intermedios elaborados y bloques de construcción básicos se describe a partir de estos. Los procedimientos sintéticos generales usados en varias ocasiones en los esquemas de reacción siguientes se citan y describen al final de esta sección. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos o números enteros U, V, W, R¹, A y G son como ha definido para la fórmula I.

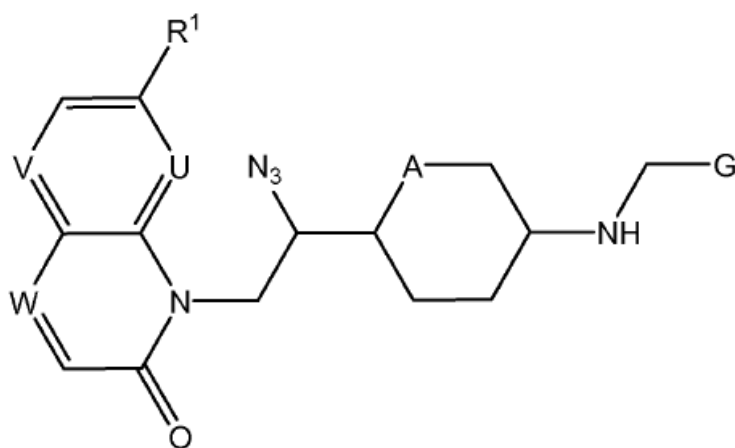
a) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante la desprotección de los compuestos de fórmula II



II

en la que PG¹ es un grupo protector de amino (tal como Boc, Fmoc o Cbz) siguiendo la técnica de reacción general 5.

b) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse reduciendo los compuestos de fórmula III

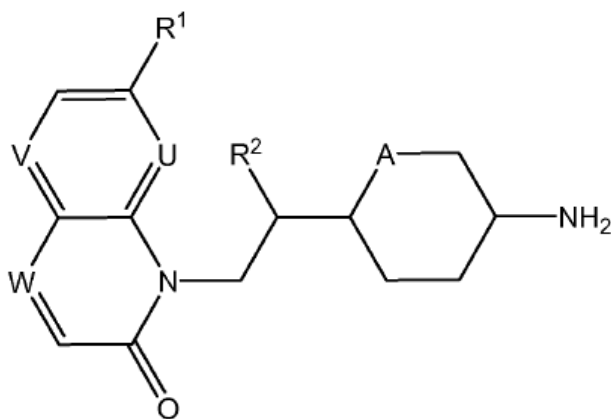


III

5

Siguiendo la técnica de reacción general 8.

c) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IV

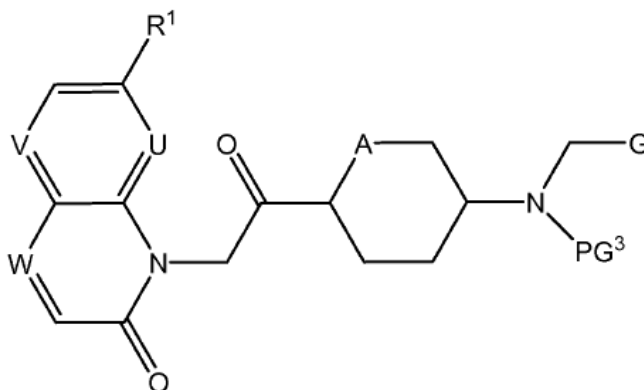


IV

en la que R² es N₃ o NHBoc con un aldehído de la fórmula G-CHO usando la técnica de reacción general 2 seguido,

en el caso en donde R^2 es NHBoc, por la extracción del grupo de protección usando la técnica de reacción general 5, o, en el caso en donde R^2 es N_3 , por la transformación del grupo azido en un grupo amino usando la técnica de reacción general 8.

d) Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula V



5

V

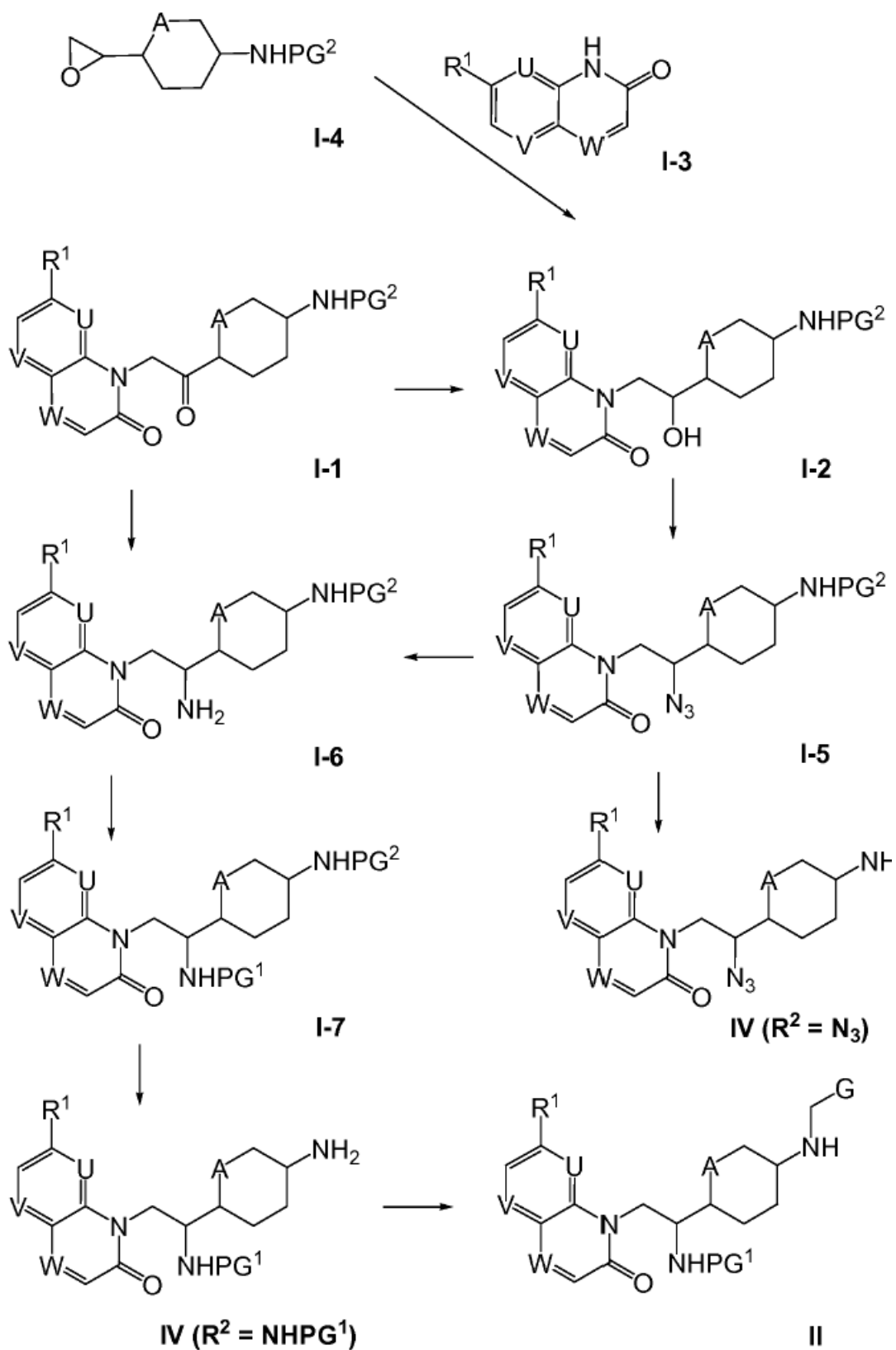
con acetato de amonio de acuerdo con la técnica de reacción general 2 seguido de la eliminación del grupo de protección de amino de acuerdo con la técnica de reacción general 5.

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

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

15 Preparación de los intermedios de síntesis:

20 Los compuestos de fórmulas II y IV pueden prepararse como se describe en el esquema de reacción 1 siguiente.



Esquema 1

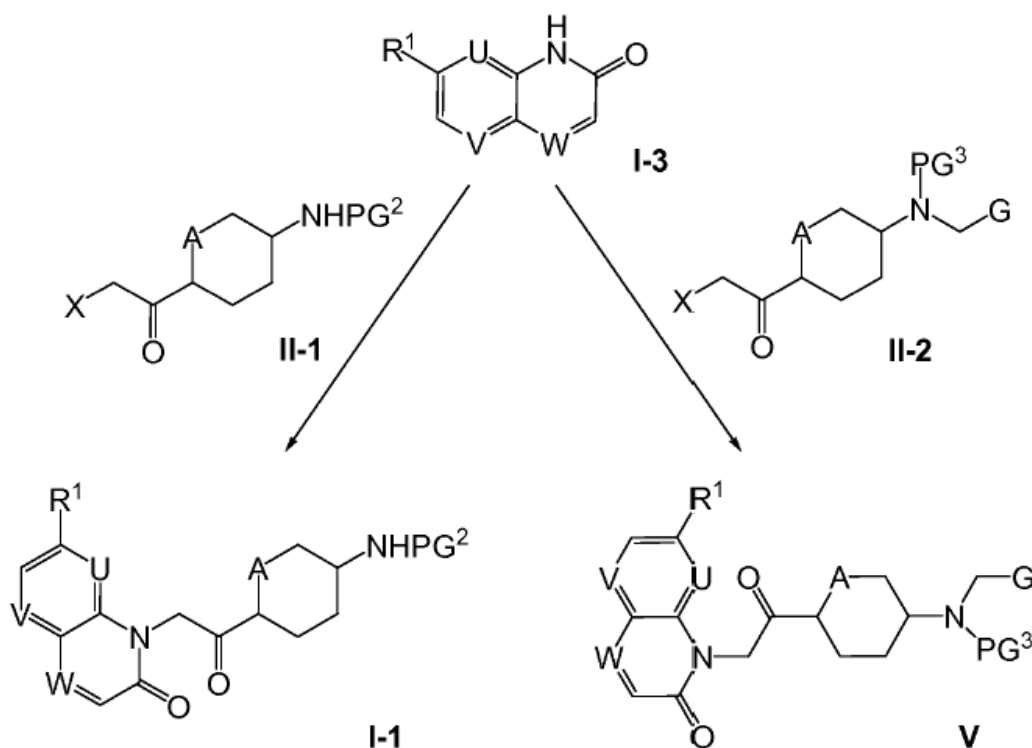
En el esquema 1, PG¹ y PG² representan independientemente uno de otro grupos de protección amino ortogonales

tales como Cbz, Fmoc o Boc (especialmente $PG^1 = \text{Fmoc}$ y $PG^2 = \text{Boc}$).

Los derivados de cetona de la fórmula I-1 pueden reducirse usando la técnica de reacción general 6. Como alternativa, los alcoholes de fórmula I-2 también se pueden obtener mediante 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 K_2CO_3 . Los alcoholes de la fórmula I-2 se pueden transformar además en los derivados de las azidas correspondientes de la fórmula I-5 después de la activación del grupo hidroxilo usando la técnica de reacción general 7 seguida de la reacción con azida de sodio en un disolvente tal como THF o DMF entre 50°C y 120°C . Como alternativa, los compuestos de fórmula I-5 pueden obtenerse mediante la reacción de los alcoholes de la fórmula I-2 con HN_3 o DPPA siguiendo la técnica de reacción general 3. Las aminas de fórmula I-6 pueden obtenerse a partir de las azidas de fórmula I-5 siguiendo la técnica de reacción general siguiente 8. Como alternativa, las aminas de la fórmula I-6 pueden obtenerse mediante aminación reductora de la cetona de la fórmula I-1 siguiendo la técnica de reacción general siguiente 2. Los intermediarios de la fórmula I-6 además pueden protegerse usando la técnica de reacción general 1 antes de la transformación secuencial en derivados de fórmula IV en la que R^2 es $NHPG^1$ siguiendo la técnica de reacción general 5 y en derivados de fórmula II siguiendo la técnica de reacción general 2. Los compuestos de fórmula IV en la que R^2 es N_3 pueden obtenerse mediante extracción del grupo de protección amino de los compuestos de fórmula I-5 siguiendo la técnica de reacción general 5.

Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse mediante aminación reductora de los derivados de la fórmula IV en la que R^2 es N_3 con los compuestos de fórmula G-CHO usando la técnica de reacción general 2.

Los compuestos de fórmulas I-1 y V se pueden preparar como se describe en el esquema de reacción 2 siguiente.



20

Esquema 2

En el esquema de reacción 2, X representa un halógeno tal como bromo, PG^2 representa un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz o Fmoc y PG^3 representa H o un grupo protector de amino tal como Boc, Cbz o Fmoc.

Los intermediarios de la fórmula I-3 pueden hacerse reaccionar con las cetonas de halógeno de las fórmulas II-1 y II-2 en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como THF o DMF entre 40°C y 100°C para producir respectivamente los compuestos de las fórmulas I-1 y V.

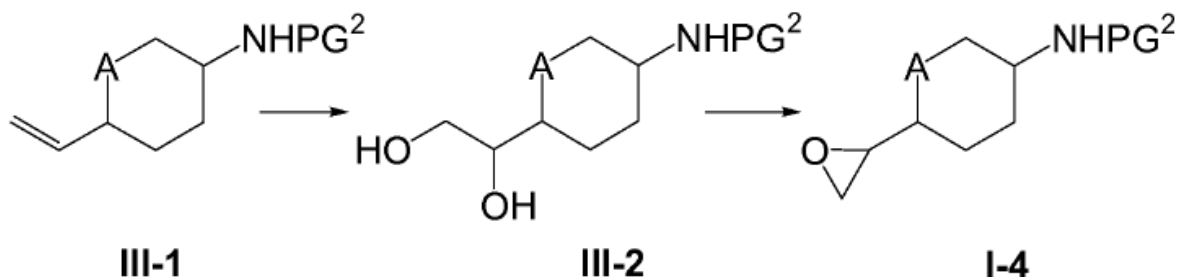
Preparación de los compuestos de partida:

Los compuestos de fórmula I-3 en la que R^1 es MeO son comerciales ($U = W = \text{CH}$) o pueden prepararse de acuerdo a la literatura ($U = \text{CH}$, $W = \text{N}$: WO 2008/009700; $U = \text{N}$, $W = \text{CH}$: J. Heterocyclic Chem. (1986), 23(2), 501-504; $U = V = \text{N}$: WO 2006/134378).

30

Los compuestos de fórmula I-3 en la que R^1 es halógeno son comerciales ($R^1 = F$, $U = CH$ y $W = CH$; $R^1 = Br$, $U = CH$ y $W = CH$ ó $W = N$) o se pueden preparar de acuerdo con la literatura ($R^1 = F$, $U = CH$ y $W = N$: WO 2008/009700).

Los compuestos de fórmula I-4 pueden prepararse de acuerdo con lo descrito en el esquema 3 siguiente.



5

Esquema 3

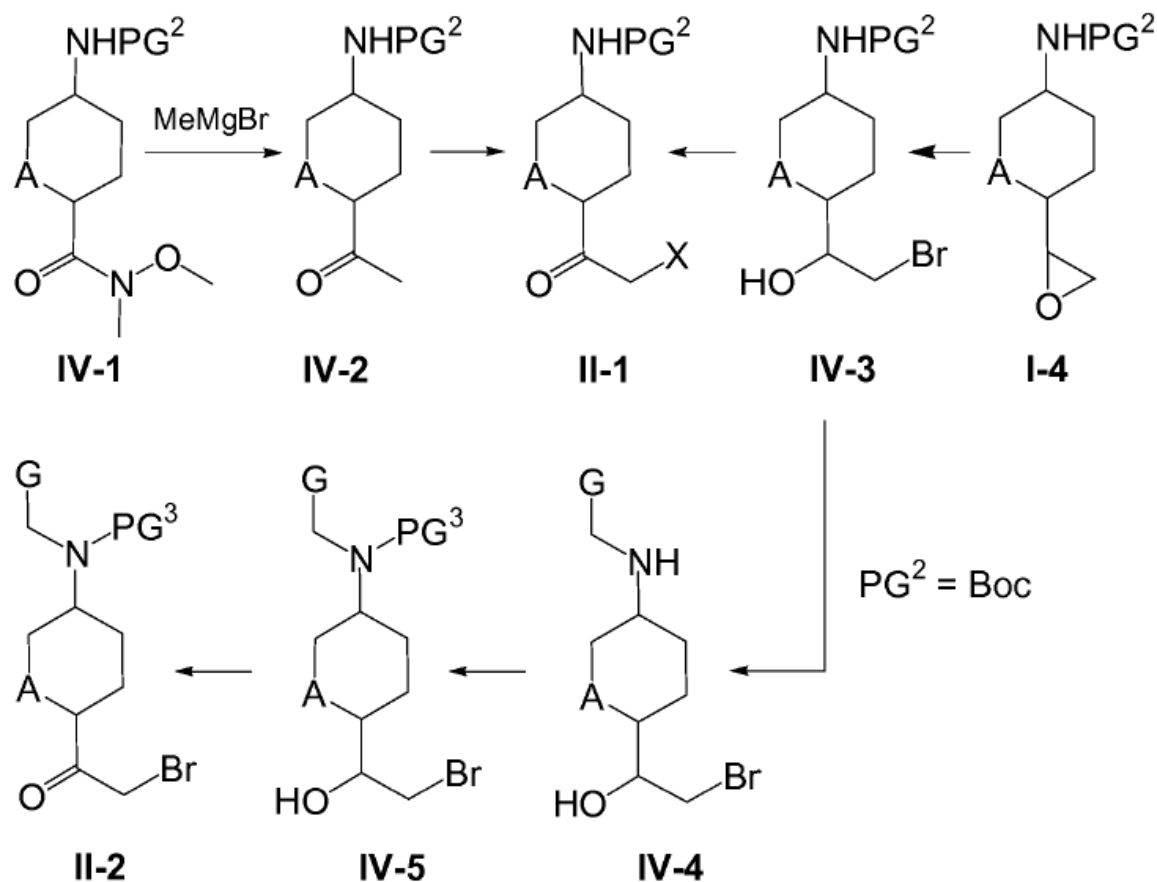
Los derivados etilénicos de fórmula III-1 (comercial por ejemplo cuando $A = CH_2$ y $PG^2 = Boc$ o preparado de acuerdo con el documento WO 2006/032466 por ejemplo $A = O$ y $PG^2 = Boc$) pueden someterse a cis-dihidroxiación usando la técnica de reacción general 9. Los dioles que resultan de la fórmula III-2 pueden ser transformados en los epóxidos correspondientes de la fórmula I-4 ya sea después de la activación del alcohol primario usando la técnica de reacción general 7 seguida de la formación del epóxido en presencia de una base tal como K_2CO_3 o a través de la reacción con trimetilortoacetato seguida de la reacción con TMSCl y la formación de epóxido en presencia de una base tal como NaH. Como alternativa, los epóxidos se pueden obtener directamente a través de la epoxidación de los derivados etilénicos de la fórmula III-2 con un perácido tal como MCPBA. En caso de que se requieran epóxidos quirales, pueden obtenerse mediante resolución cinética hidrolítica (HKR) catalizada por un complejo quiral (salen)-Co(III) (por ejemplo complejo de [(R,R)-N,N'-bis(3,5-di-ter-butilsalicilidenO)-1,2-ciclohexanodiaminato(2)]cobalto (III)) de la mezcla racémica de epóxidos como describen Jacobsen et al. en J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 1307-1315 y Science (1997), 277, 936-938. Como alternativa, los epóxidos quirales también se pueden obtener mediante epoxidación quiral Shi usando una cetona quiral como se describe en Acc. Chem Res. (2004), 37, 488-496 o mediante cis-dihidroxiación quiral usando mezclas AD siguiendo la técnica de reacción general 9 antes de la formación del mesilato del alcohol primario usando la técnica de reacción general 7 y la formación del epóxido en condiciones básicas.

15

20

25

Los compuestos de fórmula II-1 en la que A es CH_2 y PG_2 es Boc o Cbz están disponibles comercialmente. Los otros compuestos de fórmula II-1 y los compuestos de fórmula II-2 se pueden preparar por ejemplo como se describe en el esquema de reacción 4 siguiente.



Esquema 4

5 En el esquema 4, X representa un halógeno tal como bromo, PG² y PG³ representan independientemente uno de otro grupos de protección amino tales como Cbz, Fmoc o Boc.

10 Los compuestos de fórmula II-1 pueden obtenerse por la reacción de los derivados de hidroxamato de la fórmula IV-1 (disponible en el comercio cuando A = CH₂ o preparado a partir del ácido 5-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (ver WO 06/032466) y N,O-dimetil hidroxilamina en presencia del anhídrido ácido propanofosfónico y una base orgánica tal como DIPEA con bromuro de metilmagnesio. Las cetonas de la fórmula IV-2 pueden ser
 15 reaccionadas con LiHDMS y PTT, produciendo los derivados de bromocetona de la fórmula II-1. Estos derivados también pueden obtenerse abriendo los epóxidos de la fórmula I-4 con LiBr seguido por la oxidación de los derivados de bromoalcohol correspondientes de la fórmula IV-3 usando la técnica de reacción general 10. Los compuestos de fórmula II-2 pueden obtenerse mediante extracción del grupo protector de los compuestos de fórmula IV-3 seguida de la aminación reductora con los compuestos de fórmula G-CHO usando la técnica de reacción general 2. Los intermedios de la fórmula IV-4 pueden protegerse usando la técnica de reacción general 1, produciendo los intermedios de la fórmula IV-5, que después pueden oxidarse en los compuestos de fórmula II-2 usando la técnica de reacción general 4.

Realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con más detalle sin limitar su alcance de ningún modo.

20 Ejemplos

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

A.i. Éster terc-butílico del ácido (3R, 6S)-{6-[(2R)-1,2-dihidroxi-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico

25 Éster terc-butílico del ácido (3R, 6S)-{6-vinil-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (preparado como se describe en el documento WO 2006/032466; 4,27 g, 18,79 mmol) se disolvió en una mezcla de 2-metil-2-propanol-agua (1:1, 190 ml). Se añadió AD-mix α[®] (26,30 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bisulfito sodio (28,18 g). Las dos capas se decantaron y capa acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 150 ml). Las

capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 19:1 después 9:1), proporcionando el diol del título como un sólido blanco (3,92 g, rendimiento del 80%). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6-1 de diaestereómeros.

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃), diaestereómero mayoritario δ: 4,23 (br, s, 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 (br, d, 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⁺].

- 10 *A.ii. Éster (2R)-2-[(2S,5R)-(5-terC-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-il)-2-hidroxi-etílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico:*

A una solución del intermedio A.i (3,92 g, 15 mmol) y DMAP (3,67 g, 30 mmol) en DCM (75 ml), enfriada hasta 0°C, se añadió Piv-Cl (2,4 ml, 19,5 mmol). La reacción continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (100 ml) y EA (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 1:1), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (3,68 g, rendimiento del 71%).

- 15

EM (ESI, m/z): 346,1 [M+H⁺].

A.iii. Éster (2R)-2-[(2S,5R)-5-tert-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-il]-2-metanosulfoniloxi-etílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico:

- 20 A una solución del intermedio A.ii (3,68 g, 10.653 mmol) en DCM (55 ml), enfriada hasta 0°C se añadió TEA (3,00 ml, 2 eq.) y MsCl (1,0 ml, 1,2 eq.). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ sat. (185 ml) y DCM (185 ml). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept 1:1), proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (4,23 g, rendimiento del 94%).

- 25 EM (ESI, m/z): 424,3 [M+H⁺].

A.iv. Éster terc-butílico del ácido (3R, 6S)-[6-((2S)-ooxiranyl)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

A una solución del intermedio A.iii (4,12 g, 9,73 mmol) en THF (50 ml) se añadió NaOMe (25 % peso de la solución en MeOH, 4,5 ml). La mezcla se agitó a rt por 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre 10% NaHSO₄ acuoso (100 ml) y EA (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, después se secó en HV, dando el epóxido del título como un sólido amarillo pálido (2,36 g, cuant.). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6:1 de diaestereómeros.

- 30

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 4,22 (br, s, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,60 (br, s, 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⁺].

- 35 **Preparación B: Éster terc-butílico del ácido *trans*-[4-(2-bromo-acetil)-cicloexil]-carbámico:**

B.i. Éster terc-butílico del ácido (4-acetil-cicloexil)-carbámico:

A una solución de Éster terc-butílico del ácido [4-(metoxi-metil-carbamoil)-cicloexil]-carbámico (11 g, 38,4 mmol) en éter (200 ml), enfriada hasta 0°C, se agregó MeMgBr (3M en éter, 32 ml, 96 mmol). La mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente, se agregó cuidadosamente NaHSO₄ acuoso al 10% (200 ml). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo con EA (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA 2:1), proporcionando la metil cetona del título como un sólido blanco (7,4 g, rendimiento del 80%). RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 6,69 (br, d, J = 7,2 Hz, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,74-1,88 (m, 4H); 1,36 (s, 9H); 1,06-1,26 (m, 4H).

- 40

- 45 *B.ii. Éster terc-butílico del ácido *trans*-[4-(2-bromo-acetil)-cicloexil]-carbámico:*

A una solución de LiHMDS (1M en THF, 55 ml) enfriada hasta -78°C, gota a gota se añadió TMSCl (33 ml, 260 mmol). Después de 5 minutos, una solución del intermedio B.i (5,7 g, 23,62 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó 25 minutos a esta temperatura antes de un rápido calentamiento a 0°C. Después de 10 min, se añadió PTT (9,76 g, 25,95 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 0°C durante 35 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sat. (200 ml) y diluida con EA (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró en EA-Hept, se filtró y se secó en HV, dando el compuesto del título como un sólido amarillento (5,3 g).

- 50

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,36 (br, s, 1H); 4,12 (s, 1H); 3,92 (s, 1H); 3,38 (br, s, 1H); 2,63 (m, 1H); 2,04-2,16 (m, 2H); 1,88-2,00 (m, 2H); 1,41-1,50 (m, 2H); 1,43 (s, 9H), 1,08-1,22 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 1: rac-6-(trans-{4-[1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-6][1,4]tiazin-3-ona:

5 *R1.i. Éster terc-butílico del ácido rac-{trans-4-[2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-acetil]-cicloexil}-carbámico:*

A una mezcla del compuesto de la preparación B (3,20 g, 10 mmol) y 7-metoxi-1H-quinolin-2-ona (1,46 g, 7,5 mmol) en DMF (40 ml) se añadió K_2CO_3 (2,07 g, 15 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 45 min. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EA (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept-EA 1-1 después 4-1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,7 g, rendimiento del 55%).

10 RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,31 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,19 (br, s, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,00 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,18-1,41 (m, 4H); 1,39 (s, 9H).

EM (ESI, m/z): 415,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

15 *R1.ii. Éster terc-butílico del ácido rac-{trans-4-[hidroxi-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-metil]-cicloexil}-carbámico:*

A una mezcla del intermedio R1.i (1,7 g, 4,1 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (3 ml) se agregó NaBH_4 (0,775 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó agua (200 ml). Los volátiles se extrajeron en vacío. El residuo se suspendió en EA (200 ml). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó en HV, dando el alcohol del título como una espuma amarillenta (1,7 g, rendimiento de 100%).

20 EM (ESI, m/z): 417,4 [$\text{M}+\text{H}^+$].

R1.iii. rac-1-[trans-2-(4-amino-cicloexil)-2-hidroxi-etil]-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

Una solución del intermedio R1.ii (1,7 g, 4,1 mmol) en TFA (10 ml) y DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes se extrajeron al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO_3 sat. (20 ml) y NaOH 1M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 5 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Después de una CC (DCM-MeOH 9-1 que contiene NH_4OH ac. al 1% v/v), la amina del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,92 g, rendimiento de 71%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,84 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,65 (dd, J = 9,9, 14,7 Hz, 1H); 4,12 (dd, J = 2,1, 14,7 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,86 (ddd solapado, J = 2,4, 5,7, 9,9 Hz, 1H); 2,67 (tt, J = 3,9, 10,8 Hz, 1H); 1,88-2,10 (m, 5H); 1,64-1,09 (m, 7H).

30 EM (ESI, m/z): 317,4 [$\text{M}+\text{H}^+$].

R1.iv. Éster bencilico del ácido trans-4-[(1RS)-1-hidroxi-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexil}-carbámico:

35 A una solución del intermedio R1.iii (0,82 g, 2,6 mmol) en acetona (10 ml) y agua (5 ml), enfriada hasta 0°C , se añadió NaHCO_3 (0,435 g, 5,2 mmol) y Cbz-Cl (0,45 ml, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h antes de calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), y los sólidos se filtraron. Los sólidos se lavaron por completo con agua y se suspendieron en EA (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,14 g, rendimiento del 98%).

40 EM (ESI, m/z): 451,4 [$\text{M}+\text{H}^+$].

R1.v. Éster trans-1-(4-benciloxicarbonilamino-cicloexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etilico del ácido rac-metanosulfónico:

45 A una solución del intermedio R1.iv (1,18 g, 2,64 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TEA (0,735 ml, 5,28 mmol) y MsCl (0,245 ml, 3,17 mmol). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se dividió entre NaHCO_3 sat. (30 ml) y DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad, proporcionando el mesilato del título como una espuma incolora (1,40 g, cuant.). EM (ESI, m/z): 529,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

R1.vi. Éster bencilico del ácido rac-{trans-4-[1-azido-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexil}-carbámico:

50 A una solución del intermedio R1.v (1,40 g, 2,64 mmol) en DMF (15 ml) se agregó NaN_3 (0,516 g, 7,94 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se

diluyó con agua (100 ml). Los sólidos se filtraron y se suspendieron en EA (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar la azida del título como una espuma incolora (1,14 g, rendimiento de 91%).

EM (ESI, m/z): 476,2 [M+H⁺].

5 *R1.vii. Bencil éster del ácido rac-{trans-4-[1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexil}-carbámico:*

A una solución del intermedio R1.vi (1.14 g, 2.41 mmol) en THF (12 ml) y agua (3 ml) fue agregado PPh₃ (1.29 g, 4.85 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó directamente mediante CC (DCM-MeOH 9:1 que contiene NH₄OH acuoso al 1% v/v), produciendo el compuesto del título como una espuma incolora (0,950 g, rendimiento de 87%).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,30-7,38 (m, 5H); 6,80-6,83 (m, 2H); 6,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,60 (solapados br, s, 1H); 4,56 (dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 4,2, 14,1 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,04-2,18 (m, 3H); 1,87 (m, 1H); 1,10-1,50 (m, 7H).

EM (ESI, m/z): 450,3 [M+H⁺].

15 *R1.viii. Éster bencilico del ácido trans-{4-[(1RS)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexil}-carbámico:*

A una solución del intermedio R1.vii (0,95 g, 2,11 mmol) en DCM (10 ml) se agregó BoC₂O (0,7 g, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró en Hept y DIPE para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 g, cuant.).

EM (ESI, m/z): 550,2 [M+H⁺].

20 *R1.ix. Éster terc-butílico del ácido rac-[trans-1-(4-amino-cicloexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-carbámico:*

A una solución del intermedio R1.viii (1.2 g, 2.11 mmol) en EA (20 ml) se agregó Pd(OH)₂/C al 20% (hidratado, 0,6 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se extrajo mediante filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9:1 que contiene NH₄OH ac. al 1% v/v) para proporcionar la amina del título como una espuma blanca (0,7 g, rendimiento de 77%).

25 EM (ESI, m/z): 416,3 [M+H⁺].

R1.x. Éster terc-butílico del ácido rac-(2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-1-trans-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-cicloexil}-etil)-carbámico:

30 A una solución del intermedio R1.ix (0,2 g, 0,481 mmol) en DCE (9 ml) y MeOH (3 ml) se agregaron tamices moleculares de 3 Å (2,0 g) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (preparado de conformidad con el documento WO 02/056882; 0,098 g, 1,05 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar, se agregó NaBH₄ (0,16 g). La reacción se continuó 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM-MeOH (9-1, 100 mL). Los sólidos se filtraron y lavaron con DCM (50 ml). El filtrado se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró hasta sequedad. Después de una CC (DCM-MeOH 9-1 que contiene NH₄OH acuoso al 1% v/v), el compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (0.28 g, rendimiento de 98%).

35 EM (ESI, m/z): 594,2 [M+H⁺].

R1.xi. rac-6-(trans-{4-[1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermedio R1.x (0.280 g, 0.47 mmol), el compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (0.2 g, rendimiento de 86% p) usando el procedimiento de la etapa R1.iii. El material crudo se tituló en éter.

40 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 10,82 (br, s, 1H); 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,86 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,18 (br, d, J = 6,3 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 1,50-1,80 (m, 3H); 0,93-1,30 (m, 6H).

EM (ESI, m/z): 494,2 [M+H⁺].

45 **Ejemplo de referencia 2: rac-6-(trans-{4-[1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-6][1,4]oxazin-3-ona:**

50 A partir del intermedio R1.ix (0,2 g, 0,481 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (preparado de conformidad con el documento WO 02/056882; 0,095 g, 1,1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0,160 g) usando secuencialmente los procedimientos del Ejemplo de Referencia 1, etapas R1.x y R1.iii (aminación reductora, rendimiento de 79%; desprotección de Boc, rendimiento de 88%). Los materiales

crudos se purificaron mediante CC usando DCM-MeOH 9:1 que contiene NH₄OH acuoso al 1% v/v como eluyente si es necesario. RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,86 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,18 (br, d, J = 6,3 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 1,50-1,80 (m, 3H); 0,91-1,30 (m, 6H).

EM (ESI, m/z): 478,2 [M+H⁺].

Ejemplo 1: 6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

Procedimiento a:

10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 1 puede separarse usando HPLC quiral, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento b:

1.B.i. Éster Trans-butílico del ácido trans-(4-vinil-cicloexil)-carbámico:

15 Se agregó tBuOK (13,78 g, 122,7 mmol en una porción a una suspensión blanca de bromuro de metil trifetilfosfonio (43,85 g, 122,7 mmol) en THF (145 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó una solución de trans-butil éster del ácido trans-(4-formil-cicloexil)-carbámico (13,95 g, 61,37 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NaHSO₄ al 10% (240 ml) y la mezcla se diluyó con EA (500 ml). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se filtró rápidamente (EA-Hept 1-2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13.58 g).

EM (ESI, m/z): 226,2 [M+H⁺].

1.B.ii. Trans-butil éster del ácido [4-((2R)-1,2-dihidroxi-etil)-cicloexil]-carbámico:

25 A una mezcla del intermedio 1.B.i (21,65 g, 96,08 mmol) en 2-metil-2-propanol (480 ml) y agua (480 ml) se añadió ferricianuro de potasio (94,9 g), carbonato de potasio (39,9 g), (DHQD)₂PyT (0,847 g) y K₂O₅O₂(OH)₂ (0,354 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 h. Después, la reacción se inactivó cuidadosamente con bisulfito sódico (144 g). Las dos capas se decantaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EA (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El aceite resultante se purificó mediante CC (DCM-MeOH 9-1) para proporcionar el compuesto de título como un sólido amarillo (23,02 g, rendimiento de 92%).

EM (ESI, m/z): 260,2 [M+H⁺].

1.B.iii. Éster terc-butílico del ácido trans-[4-((2S)-oxiranil)-cicloexil]-carbámico:

35 A una solución del intermedio 1.B.ii (23,02 g, 88,762 mmol) en DCM (240 ml) se añadió TsOH (0,795 g, 0,05 eq.) seguido de ortoacetato de trimetilo (16,1 m, 1,3 eq.). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se extrajeron a presión reducida y el residuo se secó después en HV durante 10 min. El residuo se suspendió en DCM (120 ml) y MeOH (0,03 ml) y se agregó TMSCI (16,0 ml, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa sat. (250 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en MeOH (150 ml) y se agregó NaOMe (25% peso en MeOH, 40,5 ml). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y una solución de NaHSO₄ al 10% (120 ml). La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM-MeOH 9-1 (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se sometió a cromatografía (EA / Hept 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17.35 g).

EM (ESI, m/z): 260,2 [M+H⁺].

1.B.iv. 1-[(2R)-2-(4-Amino-cicloexil)-2-azido-etil]-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

50 A partir del intermedio 1.B.iii (1,3 g, 5,38 mmol) y 7-metoxi-1H-quinolin-2-ona (0,97 g, 5,51 mmol), el compuesto del título (0,396 g) fue preparado como una espuma amarillenta usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, etapas 3.i (apertura de epóxido), rendimiento de 50%), 3.ii (formación de mesilato, rendimiento de 98%), 3.iii (formación de azida, rendimiento de 72%) y 3.iv (extracción de Boc, rendimiento de 100%). Si es necesario, las mezclas de reacción crudas se purificaron mediante cromatografía usando un eluyente apropiado.

EM (ESI, m/z): 342,4 [M+H⁺].

1.B.v. 6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

5 A partir del intermedio 1.B.iv (0.090 g, 0.262 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0.051 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca mate (0.094 g) usando los procedimientos del Ejemplo de Referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 82%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de Staudinger, rendimiento de 98%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

EM (ESI, m/z): 494,3 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 2: 6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-cicloexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:**

Procedimiento a:

El compuesto del Ejemplo de Referencia 2 se puede separar usando HPLC quiral, produciendo el compuesto del título.

Procedimiento b:

15 A partir del intermedio 1.B.iv (0,100 g, 0,293 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (0,053 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0,089 g) usando los procedimientos del Ejemplo de Referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 75%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de Staudinger, rendimiento de 98%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH ac. al 10% como eluyente.

20 EM (ESI, m/z): 478,0 [M+H⁺].

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

3.i. Éster terc-butílico del ácido {6-[1-hidroxi-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:

25 A una solución del compuesto de preparación A (1,040 g, 4,275 mmol) en DMF (5,5 ml) se agregó una suspensión de 7-metoxi-1H-quinolin-2-ona (0,824 g, 1,1 eq.) en DMF (11 ml) y Cs₂CO₃ (2,78 g, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. El disolvente se extrajo a presión reducida, después el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EA (100 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (EA-Hept 4-1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (0,784 g, rendimiento de 44%).

30 EM (ESI, m/z): 419,3 [M+H⁺].

3.ii. (1S)-1-((2S,5R)-5-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-il)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil éster del ácido metanosulfónico:

35 A una solución del intermedio 3.i (0,770 g, 1,840 mmol) en DCM (10 ml), enfriada hasta 0°C se agregaron TEA (0,52 ml, 2 eq.) y Ms-Cl (0.18 ml, 1.2 eq.). La reacción se agitó a 0°C por 1 h. Se agregaron NaHCO₃ sat. (30 ml) y DCM (30 ml). Las dos capas se decantaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad.

El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,545 g, rendimiento de 60%). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6:1 de diaestereómeros.

40 RMN de ¹H (CDCl₃), diaestereómero mayoritario δ: 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,14-4,28 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,51 (m, 1H); 3,46 (dd, J = 5,1, 12,6 Hz, 1H); 3,04 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 1,71-1,90 (m, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,31 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 497,4 [M+H⁺].

45 *3.iii. Éster terc-butílico del ácido {(3R,6S)-6-[(1S)-1-azido-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico:*

50 Una mezcla 6:1 del intermedio 3.ii y su diaestereómero (0,545 g, 1,091 mmol) y NaN₃ (0,192 g, 2,7 eq.) en DMF (9 ml) se calentó hasta 80°C durante 45 min. El disolvente se extrajo en HV y el residuo se repartió entre agua (70 ml) y EA (80 ml). La capa acuosa se extrajo una vez con EA (70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA-Hept 2:1) para proporcionar la azida del título como una espuma blanca (0,484 g, rendimiento de 100%). El

compuesto se obtuvo como una mezcla 6:1 de diaestereómeros.

RMN de ^1H (CDCl_3) diaestereómero mayoritario δ : 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,53 (dd, J = 7,8, 14,1 Hz, 1H); 4,43 (dd, J = 5,1, 14,1 Hz, 1H); 4,16-4,24 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,84 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,97 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,17 (m, 1H); 1,74-1,92 (m, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,31 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 444,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

3.iv. 1-[(2S)-2-((2S,5R)-5-amino-tetrahydro-piran-2-il)-2-azido-etil]-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

A partir de una mezcla 6:1 del intermedio 3.iii y su diaestereómero (0,265 g, 0,6 mmol), la amina del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,202 g, rendimiento de 98%) usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 1, etapa R1.iii. El material crudo se usó después sin purificación adicional.

EM (ESI, m/z): 344,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

3.v. 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-azido-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del material crudo obtenido en la etapa 3.iv (0,110 g, 0,173 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (0,057 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0,138 g, rendimiento de 85%) usando el procedimiento del Ejemplo de referencia 1, paso R1.x. El material crudo se purificó por CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH_4OH acuoso al 0,7% v/v).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 11,13 (s, 1H); 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,98-7,01 (m, 2H); 6,89 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H); 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,63 (solapado m, 1H); 4,59 (s, 3H); 4,27 (dd, J = 5,1, 15,0 Hz, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,67-3,75 (m, 3H); 3,47 (m, 1H); 2,96 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 1,99-2,09 (m, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,22 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 506,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

3.vi. 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A una solución del intermedio 3.v (0,130 g, 0,257 mmol) en THF (4 ml) se agregó PPh_3 (0,136 g, 2 eq.). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 50 min, después se añadió agua (1,2 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y los disolventes se extrajeron al vacío. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 93:7 que contiene NH_4OH acuoso al 0,7%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco mate (0,105 g, rendimiento de 85%).

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H); 6,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,02-4,12 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (dd, AB syst, J = 14,7 Hz, Δ = 0,06 ppm, 2H); 3,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 3,06 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,91 (br, s, 1H); 1,50-1,64 (m, 2H); 1,51 (br, s, 1H); 1,16 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 480,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 4: 1-((2S)-2-amino-2-((2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahydro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

A partir del intermedio 3.iv (0,100 g, 0,291 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,049 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,021 g) usando los procedimientos del Ejemplo de Referencia 1, etapa R1.iv (aminación reductora, rendimiento de 60%) y del Ejemplo 3, etapa 3.vi (Reducción de Staudinger, rendimiento de 25%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando DCM-MeOH que contiene un gradiente de NH_4OH acuoso al 10% como eluyente.

RMN de ^1H ($d_6\text{DMSO}$) δ : 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,04-7,11 (m, 2H); 6,85 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,46 (td, J = 5,4, 16,2 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 8,1, 13,8 Hz, 1H); 3,98-4,11 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,36 (br, t, J = 5,4 Hz, 2H); 3,07 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,48-1,68 (m, 5H); 1,22-1,08 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 470,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 5: 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahydro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermedio 3.iv. (0,090 g, 0,262 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído

(0.051 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,094 g) usando los procedimientos del Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 83% y del Ejemplo 3, etapa 3.vi (Reducción de Staudinger, rendimiento de 91%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

5 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 10,81 (s, 1H); 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H); 6,38 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,71 (dd, sist, AB, J = 17,1 Hz, Δ = 0,071 ppm, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,07 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,01 (m + solapado br, s, 2H); 1,41-1,60 (m, 4H); 1,10-1,25 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 496,4 [M+H⁺].

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

6.i. Éster terc-butílico del ácido ((3R, 6S)-6-((1S)-1-hidroxi-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico:

15 A partir de 7-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-2-ona (preparado de conformidad con el documento WO 2007/138974; 2,0 g, 11,3 mmol) y el compuesto de la Preparación A (2.50 g, 10.27 mmol), el compuesto del título se obtuvo como una espuma incolora (1.82 g, rendimiento de 42%) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, etapa 3.i. El material crudo se purificó mediante CC (DCM-MeOH 97:3). El compuesto se obtuvo como una mezcla 6:1 de diaestereómeros.

EM (ESI, m/z): 420,1 [M+H⁺].

20 6.ii. 1-((2S)-2-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-azido-etil)-7-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-2-ona:

A partir del intermedio 6.i (1.6 g, 3.81 mmol), la azida del título se obtuvo como un aceite amarillento espeso (0.694 g, 2,01 mmol) usando secuencialmente los procedimientos indicados en el Ejemplo 3, etapas 3.ii (formación de mesilato, rendimiento de 72%), 3.iii (formación de azida, rendimiento de 81%) y 3.iv (desprotección de Boc, rendimiento de 92%). Si es necesario, las mezclas de reacción crudas se purificaron mediante CC usando un eluyente apropiado. El compuesto se obtuvo como una mezcla 8:1 de diaestereómeros.

(EM (ESI, m/z): 345,3 [M+H⁺].

6.iii. 6-((3R,6S)-6-((1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil)-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

30 A partir del intermedio 6.ii (0,1 g, 0,29 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,057 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,099 g) usando secuencialmente los procedimientos indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 92%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 77%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

35 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 10,81 (s, 1H); 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,95 (m solapado, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,69 (dd, sist, AB, J = 15,0 Hz, Δ = 0,062 ppm, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,86 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,01 (br, s + m solapado, 2H); 1,48-1,58 (m, 3H); 1,42 (br, s, 1H); 1,08-1,24 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 497,4 [M+H⁺].

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

45 A partir del intermedio 6.ii (0,1 g, 0,29 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (0,051 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (0,079 g) usando los procedimientos indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 83%) y en el Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 69%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

50 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ: 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,26 (dd, J = 8,1, 14,4 Hz, 1H); 4,09 (dd, J = 5,7, 14,4 Hz, 1H); 3,96 (m solapado, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,67 (dd, AB syst., J = 14,7 Hz, Δ = 0,063 ppm, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,86 (t, J = 10,8 Hz, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,48-1,58 (m, 3H); 1,44 (br, s, 1H); 1,08-1,24 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 481,4 [M+H⁺].

Ejemplo 8: 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermedio 6.ii (0,1 g, 0,29 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbaldehído (comercial; 0,051 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0,050 g) usando los procedimientos indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 59%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 62%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

EM (ESI, m/z): 480,4 [M+H⁺].

Ejemplo 9: 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinoxalin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir de *éster terc-butílico* del ácido (3R,6S)-[6-((2S)-ooxiranil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (0,50 g, 2,05 mmol) y 7-metoxi-1H-quinoxalin-2-ona (preparado de acuerdo con el documento WO 2006/134378; 0,4 g, 1,1 eq.) el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (0,007 g) usando la secuencia sintética indicada en el Ejemplo 6. Si es necesario, los materiales crudos se purificaron mediante CC usando eluyentes apropiados.

EM (ESI, m/z): 497,2 [M+H⁺].

Ejemplo 10 : 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,8]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*10.i. 7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin-2-ona:*

A una solución de 7-cloro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (preparado como se describe en J. Org. Chem. (1990), 55, 4744; 5,36 g, 29,68 mmol) en MeOH (98 ml) se agregó metóxido de sodio (25 % peso en MeOH, 161 ml). La solución resultante se agitó a reflujo por 15 h. El disolvente fue extraído en vacío. Agua (100 ml) y EA (80 ml) fueron agregados. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (8 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (5,22 g, rendimiento de 100%).

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).

10.ii. 1-[(2S)-2-((2S,5R)-5-amino-tetrahidro-piran-2-il)-2-azido-etil]-7-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-2-ona:

A partir del intermedio 10.i (1,06 g, 6 mmol) y el compuesto de Preparación A (1,46 g, 6 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,478 g) como una espuma incolora: usando secuencialmente los procedimientos indicados en el Ejemplo 3, etapas 3.i (apertura de epóxidos, rendimiento de 84%), 3.ii (formación de mesilato, rendimiento de 100%), 3.iii (formación de azida, rendimiento de 67%) y 3.iv (Desprotección de Boc, rendimiento de 100%). Si es necesario, las mezclas de reacción crudas se purificaron mediante CC usando un eluyente apropiado. El compuesto se obtuvo como una mezcla 8:1 de diaestereómeros.

EM (ESI, m/z): 345,3 [M+H⁺]

10.iii. 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,8]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermedio 10.ii (0,09 g, 0,252 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldehído (0,050 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (0,084 g) usando los procedimientos indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 81%) y en el Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 89%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso 10% como eluyente.

RMN de ¹H (deDMSO) δ: 10,82 (s, 1H); 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,51 (dd, J = 8,8, 12,6 Hz, 1H); 4,30 (dd, J = 4,7, 12,6 Hz, 1H); 3,96 (solapado m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,71 (dd, sist, AB, J = 15,0 Hz, Δ = 0,062 ppm, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,05-3,15 (m, 2H); 2,92 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (m solapado, 1H); 2,01 (br, s + m solapado, 2H); 1,49-1,59 (m, 2H); 1,42 (br, s, 1H); 1,11-1,24 (m, 2H).

EM (ESI, m/z): 497,2 [M+H⁺].

Ejemplo 11 : 6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,8]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermedio 10.ii (0,09 g, 0,252 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (0,047 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (0,096 g) usando los procedimientos

indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 88%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 96%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

5 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ (no intercambiable Hs) : 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H); 4,51 (dd, J = 9,1, 12,6 Hz, 1H); 4,29 (dd, J = 5,0, 12,6 Hz, 1H); 3,95 (solapado m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,71 (dd, sist, AB, J = 15,0 Hz, Δ = 0,062 ppm, 2H); 3,05-3,15 (m, 2H); 2,91 (t, J = 10,5 Hz, 1H); 2,43 (solapado m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,49-1,59 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 481,2 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 12: 1-((1S)-2-amino-2-((2S,5R)-5-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-amino)-tetrahidropiran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-[1,8]naftiridin- 2-ona:**

15 A partir del intermedio 10.ii (0,100 g, 0.290 mmol) y 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carbaldehído (0,048 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (0.096 g) usando los procedimientos indicados en el Ejemplo de referencia 1, etapa R1.x (aminación reductora, rendimiento de 58%) y Ejemplo 3, etapa 3.vi (reducción de azida, rendimiento de 90%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

20 RMN de ¹H (d₆DMSO) δ (Hs no intercambiable): 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,50 (dd, J = 8,8, 12,3 Hz, 1H); 4,24-4,34 (m, 5H); 3,94 (solapado m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,68 (dd, sist, AB, J = 15,0 Hz, Δ = 0,062 ppm, 2H); 3,04-3,14 (m, 2H); 2,90 (t, J = 10,3 Hz, 1H); 2,41 (m solapado, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,47-1,57 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

EM (ESI, m/z): 468,2 [M+H⁺].

Ejemplo 13: 1-((1R)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-cicloexil}-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona:

25 A partir del intermedio 1.B.iv (0.2 g, 0.58 mmol) y (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,098 g, 1 eq.), el compuesto del título se obtuvo como una espuma amarillenta (0.180 g) usando los procedimientos del Ejemplo de referencia 1, paso R1.x (aminación reductora, rendimiento de 81%) y en el Ejemplo 3, paso 3.vi (Reducción de Staudinger, rendimiento de 80%). Los materiales crudos se purificaron mediante CC usando un gradiente de DCM-MeOH que contiene NH₄OH acuoso al 10% como eluyente.

EM (ESI, m/z): 468,3 [M+H⁺].

30 Propiedades Farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos *in vitro*

Procedimientos experimentales:

35 Estos ensayos se han desarrollados siguiendo la descripción dada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4th ed.; Approved standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, USA, 1997". Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI; mg/l) se determinaron en caldo de Mueller-Hinton ajustado por cationes (BBL) mediante un procedimiento de microdilución siguiendo las directrices del NCCLS (Comité Nacional para Patrones Laboratorio, Procedimientos para Susceptibilidad Antimicrobiana por Dilución). El pH del medio de prueba fue 7,2-7,3.

Resultados:

40 Todos los compuestos del Ejemplo se analizaron frente a varias bacterias grampositivas y gramnegativas tales como *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii*, *E.coli* o *P. aeruginosa*.

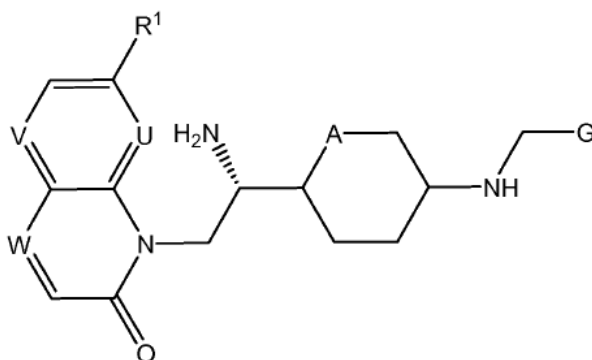
Los resultados del análisis antibacteriano típico se proporcionan en la tabla siguiente (CMI en mg/l).

ES 2 440 551 T3

Nº de Ejemplo	CMI para <i>E. coli</i> 25922	CMI para <i>P. aeruginosa</i> 27853	Nº de Ejemplo	CMI para <i>E. coli</i> 25922	CMI para <i>P. aeruginosa</i> 27853
Ej. de Ref. 1	0,25	0,5	7	1	4
Ej. de Ref. 2	0,5	0,5	8	1	4
1	0,063	0,25	9	0,25	16
2	0,25	0,25	10	≤ 0,031	0.5
3	0,25	4	11	0,5	8
4	0,063	2	12	0,063	0.5
5	0,125	2	13	0,25	1
6	0,25	2			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

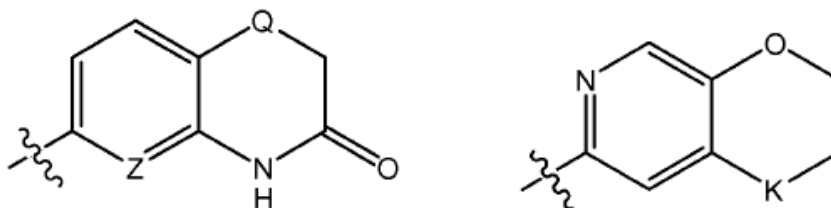
en la que

5 R¹ representa alcoxi o halógeno;

U, V y W cada uno representa CH, o uno de U, V y W representa N y los otros representan cada uno CH;

A representa CH₂ u O;

G es CH=CH-E, en la que E representa un grupo fenilo mono o di-sustituido con halógeno, o G es un grupo de una de las fórmulas siguientes

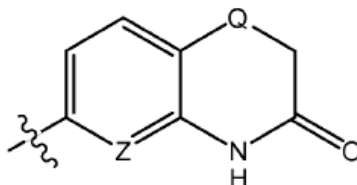


10

en las que Z representa CH o N, Q representa O ó S y K representa O o S;

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que U representa CH, G es CH=CH-E en donde E representa un grupo fenilo mono o di-sustituido con halógeno, o G es un grupo de la fórmula



15

en la que Z representa CH o N y Q representa O o S;

o una sal de tal compuesto.

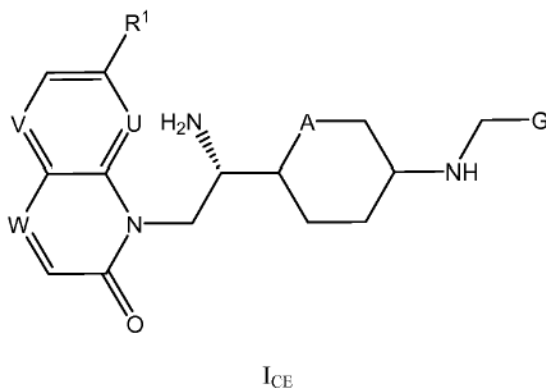
3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

20 U, V y W cada uno representa CH, o U y W cada uno representa CH y V representa N, ó U y V cada uno representa CH y W representa N, o también U representa N y V y W cada uno representa CH; y

R¹ es metoxi o etoxi;

o una sal de tal compuesto.

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



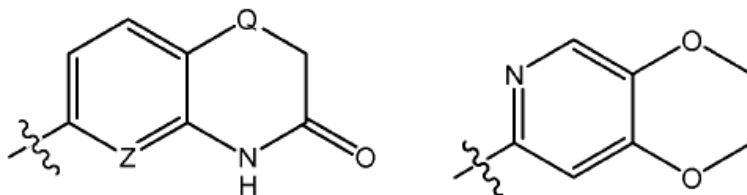
en la que

5 R¹ representa alcoxi o flúor;

U, V y W cada uno representa CH, o U representa CH, uno de V y W representa N y el otro representa CH, o también U representa N y V y W cada uno representa CH;

A representa CH₂ u O;

10 G es CH=CH-E en la que E representa un grupo fenilo disustituido con halógeno, o G es un grupo de una de las fórmulas siguientes



en las que Z representa CH o N y Q representa O o S;

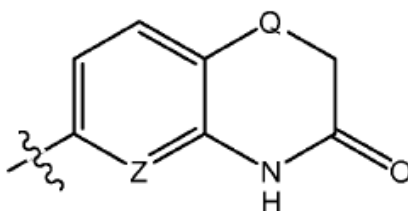
y una sal de tal compuesto.

15 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa metoxi; o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa CH₂; o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa O; o una sal de tal compuesto.

20 8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que G es un grupo de la fórmula



en la que Z representa CH o N y Q representa O o S;

o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que G representa 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo;

o una sal de tal compuesto.

5 10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado de los siguientes:

-6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

-6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

10 -6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

-1-((2S)-2-amino-2-((2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

15 -6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

-6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

20 -6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y

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

25 -6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,8]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

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

30 -1-((1R)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

o una sal de tal compuesto.

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

-6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

35 -6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

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

40 -1-((2S)-2-amino-2-((2S,5R)-5-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-tetrahidro-piran-2-il)-etil)-7-metoxi-1H-quinolin-2-ona;

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

-6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

45 -6-(((3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

-6-({(3R,6S)-6-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-etil]-tetrahidro-piran-3-ilamino)-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; y

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

5 o una sal de tal compuesto.

12. Como un medicamento, un compuesto de la fórmula I como se define en una de de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

14. Uso de un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

15 15. Un compuesto de la fórmula I como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.