

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 496**

51 Int. Cl.:

C07D 471/16 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09749888 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2300476**

54 Título: **Compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y su uso como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

23.05.2008 EP 08382018

17.10.2008 EP 08382044

17.10.2008 EP 08382057

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

15.04.2014

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ALEMPARTE-GALLARDO, CARLOS;
BARFOOT, CHRISTOPHER;
BARROS-AGUIRRE, DAVID;
CACHO-IZQUIERDO, MÓNICA;
FIANDOR ROMÁN, JOSÉ MARÍA;
HENNESSY, ALAN JOSEPH;
PEARSON, NEIL DAVID y
REMUINAN-BLANCO, MODESTO JESÚS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 455 496 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

Compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y su uso como agentes antibacterianos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen, a su uso en terapia, que incluye su uso como antibacterianos, por ejemplo en el tratamiento de la tuberculosis, y a métodos para la preparación de compuestos de este tipo.

Antecedentes de la invención

10 Las publicaciones de patente PCT WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO2006134378, WO2006137485, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, 15 WO2006032466, WO2006038172, WO2006046552, WO2006099884, WO2006105289, WO2006081178, WO2006081182, WO2007016610, WO2007081597, WO2007071936, WO2007115947, WO2007118130, WO2007122258, WO2007138974, WO2008006648, WO2008 003690 y WO2008009700 describen derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclohexano, piperidina y piperazina y también compuestos de anillo tricíclico condensado, que tienen actividad antibacteriana. La publicación internacional WO 2004104000 describe compuestos de anillo tricíclico condensado capaces de actuar selectivamente sobre receptores de cannabinoides. 20

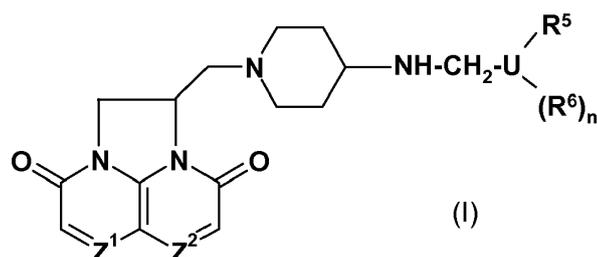
25 Se dispone de fármacos sintéticos para tratar la tuberculosis (TB) desde hace más de medio siglo, pero la incidencia de la enfermedad continúa elevándose a nivel mundial. Se estima que, en 2004, 24.500 personas desarrollaron la enfermedad activa y cerca de 5.500 murieron cada día a causa de la TB (Organización Mundial de la Salud, Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe de la OMS de 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1). La coinfección con el VIH está impulsando el aumento de la incidencia (Williams, B. G.; Dye, C. Science, 2003, 301, 1535) y la causa de la muerte de un 31% de pacientes con sida en África puede atribuirse a la TB (Corbett, E. L.; Watt, C. J.; Catherine, J.; Walker, N.; Maher D.; Williams, B. G.; Raviglione, M. C.; Dye, C. Arch. Intl. Med., 2003, 163, 1009, Septkowitz, A.; Raffalli, J.; Riley, T.; Kiehn, T. E.; Armstrong, D. Clin. Microbiol. Rev. 1995, 8, 180). Cuando esto se une a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB), se amplifica la escala del problema. Hace más de una década desde que la OMS declaró a la TB como "una emergencia sanitaria global" (Organización Mundial de la Salud, Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe de la OMS de 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1). 30

35 Las limitaciones en la terapia y prevención de la tuberculosis son bien conocidas. La vacuna disponible actualmente, BCG, se introdujo en 1921 y no protege a la mayoría de las personas una vez pasada la infancia. Los pacientes infectados con la enfermedad activa reciben en la actualidad una terapia combinada con isoniazida, rifampina, pirazinamida y etambutol durante dos meses y después continúan tomando isoniazida y rifampina durante cuatro meses más. Se requiere la administración diaria, y el bajo seguimiento de la terapia por parte del paciente hace que estén apareciendo y extendiéndose cepas resistentes a múltiples fármacos, que suponen un desafío para el tratamiento. Una evaluación detallada publicada recientemente describe muchos aspectos de la TB tales como la patogénesis, epidemiología, descubrimiento de fármacos y desarrollo de vacunas hasta la fecha (Nature Medicine, Vol 13(3), páginas 263-312). 40

45 Se requieren urgentemente cursos más cortos de agentes más activos que puedan tomarse con menos frecuencia y que presenten una mayor barrera para la aparición de resistencia, es decir agentes que sean eficaces contra cepas resistentes a múltiples fármacos de TB (MDR-TB). Por lo tanto, existe la necesidad de descubrir y desarrollar nuevas entidades químicas para tratar la TB (los avances sintéticos recientes se analizan en: Ballell, L.; Field, R. A.; Duncan, K.; Young, R. J. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 2153).

Descripción detallada de la invención

En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable:



donde:

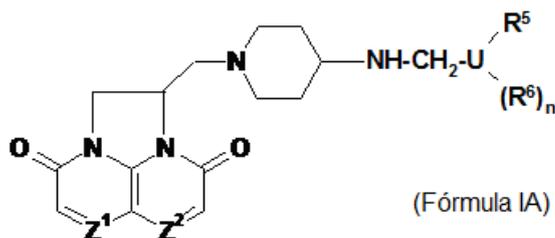
uno de Z^1 y Z^2 es CH o N y el otro es CH;

U representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;

n es 0 ó 1;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre: halo, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-3} , NHR^7 , $NR^{7A}R^{7B}$, alcoxi C_{1-3} , nitro y ciano; o R^5 puede ser un grupo $-C_mH_{2m}A$ en el que m es 1-5 y el resto $-C_mH_{2m-}$ puede ser una cadena lineal o ramificada y A se selecciona entre OH, OR^7 , $OCOR^7$, OCO_2R^7 , $OCOR^7$, OPO_2R^7 y NH_2 , donde cada uno de R^7 , R^{7A} , R^{7B} es independientemente alquilo C_{1-5} .

En una realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (IA) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

uno de Z^1 y Z^2 es CH o N y el otro es CH;

U representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre: halo, CF_3 , OCF_3 , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , nitro y ciano, y n es 0 ó 1.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un método de tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, particularmente en seres humanos, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

Esta invención también proporciona un método de tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en seres humanos, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable para uso en la terapia.

La invención proporciona incluso un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, particularmente en seres humanos.

La invención proporciona incluso un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en seres humanos.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, particularmente en seres humanos.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en seres humanos.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes, para uso en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, particularmente en seres humanos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes, para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en seres humanos.

15 En una realización de la invención, U representa un grupo seleccionado entre: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo, tiazolilo o tiofenilo. En otra realización, U representa un grupo seleccionado entre: fenilo, piridilo, piridazinilo, tiazolilo y tiofenilo.

En una realización de la invención, cuando $n = 0$, R^5 representa CF_3 , OCF_3 , Cl, Br o NO_2 .

20 En una realización de la invención, $n = 1$ y uno de R^5 y R^6 representa Cl y el otro representa Cl, CH_3 , C_2H_5 , CN, CF_3 u OCF_3 .

En una realización de la invención, $n = 1$ y uno de R^5 y R^6 representa F y el otro representa Cl, CF_3 , CN, CH_3 o C_2H_5 .

En una realización de la invención, $n = 1$ y uno de R^5 y R^6 representa CH_3 y el otro representa Br, CH_3 , CF_3 , CN o NO_2 .

En una realización de la invención, n es 0 y R^5 representa CF_3 .

25 En una realización de la invención, n es 1 y R^5 y R^6 representan Cl y CH_3 .

En una realización de la invención, n es 1 y R^5 y R^6 representan CH_3 y CF_3 .

En una realización de la invención, n es 1 y R^5 y R^6 representan Cl y CN.

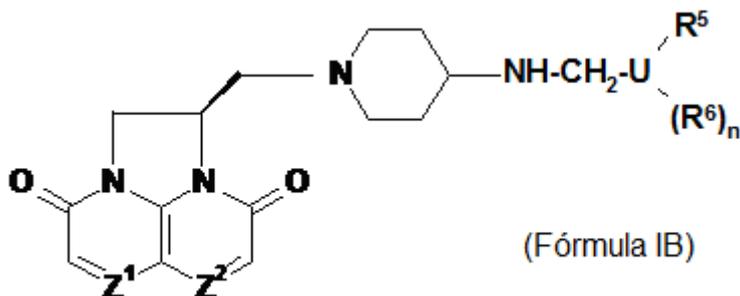
En una realización de la invención, m es 1 y A es $-OH$ entonces R^5 representa $-CH_2-OH$, n es 1 y R^6 es Cl.

30 En una realización de la invención, cuando U representa un grupo seleccionado entre: fenilo, piridilo o piridazinilo, $n = 0$, entonces R^5 está en la posición para de U con respecto al enlace entre U y el grupo CH_2 al que está unido.

En una realización de la invención, cuando U representa un grupo seleccionado entre: fenilo o piridilo, y $n = 1$, uno de R^5 y R^6 está en la posición para, y el otro en la posición meta de U con respecto al enlace entre U y el grupo CH_2 al que está unido.

En un compuesto de Fórmula (I), pueden estar presentes una o más de las realizaciones estructurales.

35 En una realización de la invención, la estereoquímica absoluta del compuesto de Fórmula (I) o (IA) está indicada por la Fórmula (IB):



Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma de sales, solvatos o N-óxidos, y la Fórmula (I) abarca estas formas.

En un aspecto, los compuestos que son útiles en la presente invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales, solvatos o N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, los compuestos que son útiles en la presente invención incluyen:

- 5 (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (2R)-2-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 10 (2R)-2-[(4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 5-[(1-[(2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil)-4-piperidinil]amino]metil]-2-fluorobenzonitrilo;
- (2R)-2-[(4-[(4-fluoro-3-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 15 (1R)-1-[(4-[(5-cloro-4-metil-2-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 20 (1R)-1-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 25 (1R)-1-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[(4-[(5,6-dimetil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 2-[(4-[(5,6-dimetil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 30 2-[(4-[(5,6-dicloro-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridazinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 35 (1R)-1-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridazinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 40 2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3-clorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-metil-3-nitrofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-bromo-4-metil-2-tienil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 45 2-[(4-[(3,4-dimetilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

- 2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 5 2-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-bromofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- 10 5-[(1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-3-metil-2-piridinacarbonitrilo;
- 2-[(4-[(6-fluoro-5-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 15 2-[(4-[(4-bromo-2-tienil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-nitrofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3-cloro-4-(metiloxi)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 20 2-[(4-[(5-bromo-2-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-bromo-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-cloro-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3,4-difluorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 25 (2R)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- hidrocloruro de (2R)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (2S)-2-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 30 (2S)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 3-cloro-5-[(1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinacarbonitrilo;
- dihidrocloruro de 3-cloro-5-[(1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinacarbonitrilo;
- 35 (2R)-2-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-fluoro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 40 (2S)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[(6-etil-5-fluoro-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

- hidrocloruro de (1R)-1-[[4-[[5-bromo-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[[4-[[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 5 2-[[4-[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[[4-[[5-cloro-6-etil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- hidrocloruro de (1R)-1-[[4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 10 (1R)-1-[[4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 15 (1R)-1-[[4-[[5-cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[5-fluoro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 20 dihidrocloruro de 3-cloro-5-[[1-[[2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridincarbonitrilo;
- (2R)-2-[[4-[[5,6-dicloro-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 25 (2R)-2-[[4-[[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- acetato de (2-cloro-4-[[1-[[1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]fenil]metilo;
- (1R)-1-[[4-[[5-cloro-6-(1-hidroxietil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 30 (1R)-1-[[4-[[6-cloro-5-metil-3-piridazinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[6-cloro-5-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- e
- 35 hidrocloruro de (2R)-2-[[4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de isómeros en todas las proporciones, por ejemplo mezclas racémicas. La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Por ejemplo, la invención incluye enantiómeros. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Términos y definiciones

El término "alquilo C₁₋₃", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₃ incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo.

El término "halo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a grupos fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término "halo", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a grupos fluoro, cloro y bromo.

El término "alcoxi C₁₋₃", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₃ incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

5 La expresión "compuestos de la invención", tal como se emplea en la presente memoria, significa un compuesto de fórmula (I) o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable. El término "un compuesto de la invención" significa uno cualquiera de los compuestos de la invención tal como se definieron con anterioridad.

Además, se deberá entender que frases tales como "un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable" o "compuesto de la invención" pretenden abarcar el compuesto de Fórmula (I), su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I, o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable de éstos. Por lo tanto, a modo de ejemplo no limitante que se usa aquí para fines ilustrativos, "un compuesto de Fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo" abarca una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) que está presente como un solvato, o esta frase puede incluir una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y una sal de un compuesto de Fórmula (I).

15 Se apreciará además que todas las formas cristalinas, polimorfismos y enantiómeros de los compuestos de la invención, o sus mezclas, se consideran abarcados dentro del alcance de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, cuando se muestra la estereoquímica absoluta), para los compuestos de la invención que poseen estereocentros y que pueden, por lo tanto, formar enantiómeros, el compuesto contiene una mezcla 1:1 de enantiómeros, es decir, una mezcla racémica de enantiómeros. Éstos se pueden separar usando técnicas convencionales, tales como HPLC quiral.

20 Algunos de los compuestos de esta invención pueden cristalizarse o recristalizarse a partir de disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En estos casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos incluyendo hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como la liofilización.

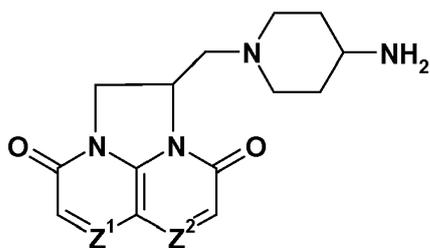
25 Dado que los compuestos de Fórmula (I) se pretenden utilizar en composiciones farmacéuticas se entenderá con facilidad que en las realizaciones particulares se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo pura en al menos un 60%, más adecuadamente pura en un 75% y particularmente pura en al menos un 85%, especialmente pura en al menos un 98% (los porcentajes expresados son en base a peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y más particularmente de 10 a 59% de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos o de amonio cuaternario, por ejemplo sus sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico o tartárico. En un aspecto de la invención, la sal de un compuesto de fórmula (I) es la sal hidrocioruro. En otro aspecto, la sal de un compuesto de Fórmula (I) es la sal dihidrocioruro. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar como el N-óxido. La invención se extiende a todas esas sales y N-óxidos.

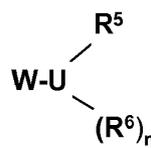
Preparación de los compuestos

40 En aspectos adicionales de la invención se proporcionan procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) y sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, un procedimiento adecuado comprende la reacción entre un compuesto de amina de fórmula (IIA) y un compuesto de fórmula (IIB):



(IIA)



(IIB)

45 en donde Z¹, Z², U, R⁵ y R⁶ y n son como se definen en la fórmula (I), y W es un resto aldehído -CH=O, siendo la reacción una reacción de aminación reductora, típicamente en presencia de un agente reductor tal como borohidruro

de sodio, o W es un resto bromometilo $-\text{CH}_2\text{Br}$. Reacciones de este tipo se pueden llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como DCM/MeOH a la temperatura ambiente.

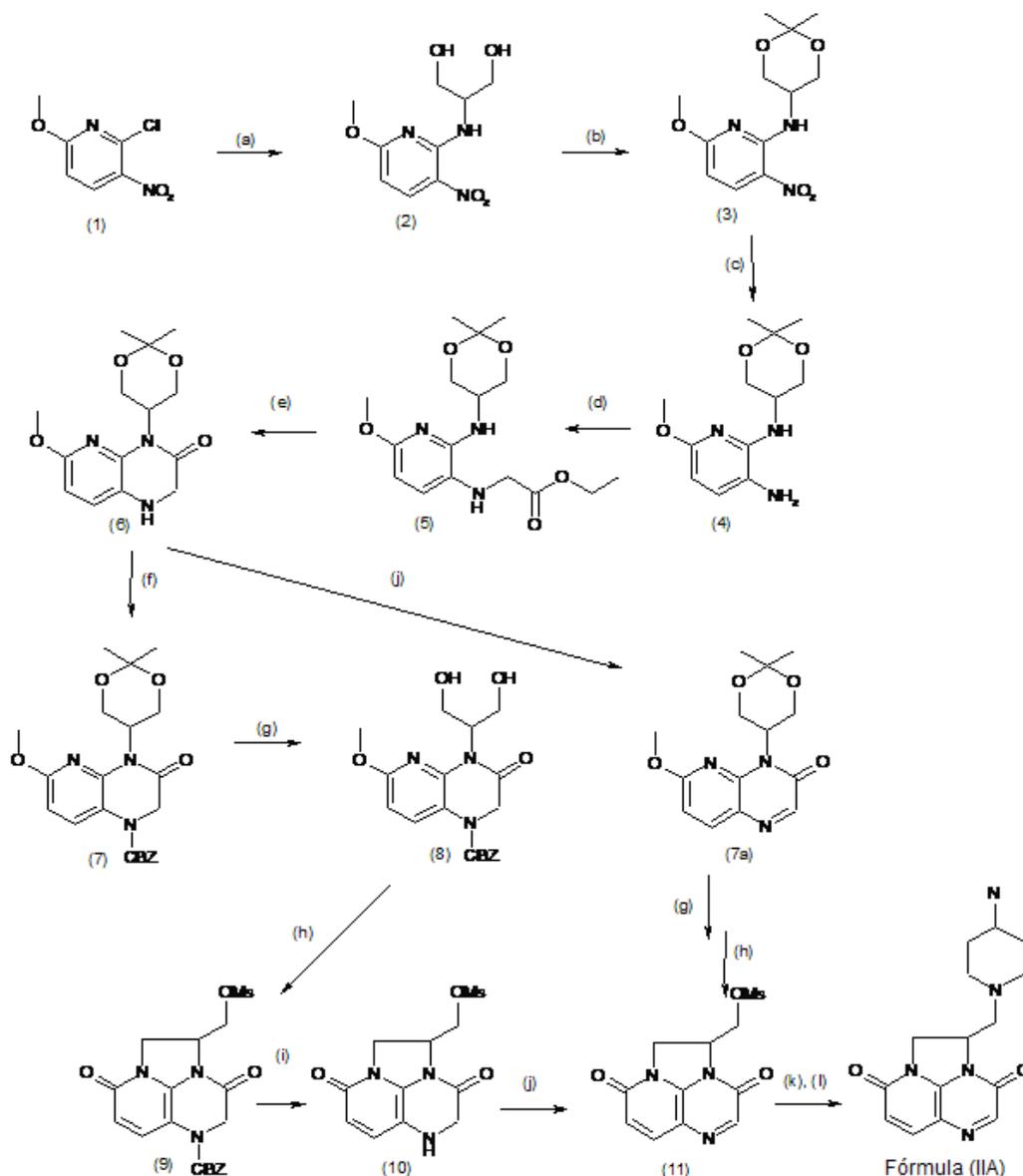
Véase, por ejemplo Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience.

5 Los compuestos de Fórmula (IIA) en una forma de sal, p. ej., la forma de sal hidrocioruro, se pueden utilizar en este procedimiento para formar compuestos de Fórmula (I) en una forma de sal.

Compuestos de fórmula (IIA) se pueden preparar a través de diversos esquemas preparativos.

Uno de tales esquemas, adecuado para compuestos en los cuales Z^1 es CH y Z^2 es N es el Esquema (1) que figura a continuación.

Esquema (1)



10 (a) 2-amino-1,3-propanodiol (b) 2,2-dimetoxipropano, ácido p-toluenosulfónico (c) hidrógeno, paladio/carbón (d) bromoacetato de etilo, K_2CO_3 (e) hidruro de sodio (f) cloroformiato de bencilo (g) ácido acuoso (h) anhídrido metanosulfónico (i) hidrógeno, paladio/carbón (j) MnO_2 (k) 4-(N-terc-butoxicarbonilamino)piperidina, piridina (l) HCl en 1,4-dioxano.

15 La reacción de la nitropiridina (1) con 2-amino-1,3-propanodiol produce el diol (2), que se protege en forma del acetal (3). La reducción del grupo nitro da la amina (4) que se alquila para producir el éster (5). La ciclación puede realizarse con hidruro de sodio para dar (6). Éste se protege con un grupo carboxibencilo (CBz), y después se

escinde (7) para dar el diol (8). La ciclación con anhídrido metanosulfónico produce el mesilato (9), y después la hidrogenólisis del grupo CBz (10) y la posterior oxidación con óxido de manganeso(II) dan el mesilato del intermedio de diona clave (11). El orden de los pasos puede cambiarse para proceder mediante (7a). La reacción del mesilato (11) con 4-(N-terc-butoxicarbonilamino)piperidina y la posterior desprotección adicional por eliminación del resto de carbamato proporcionan el deseado compuesto de Fórmula (IIA).

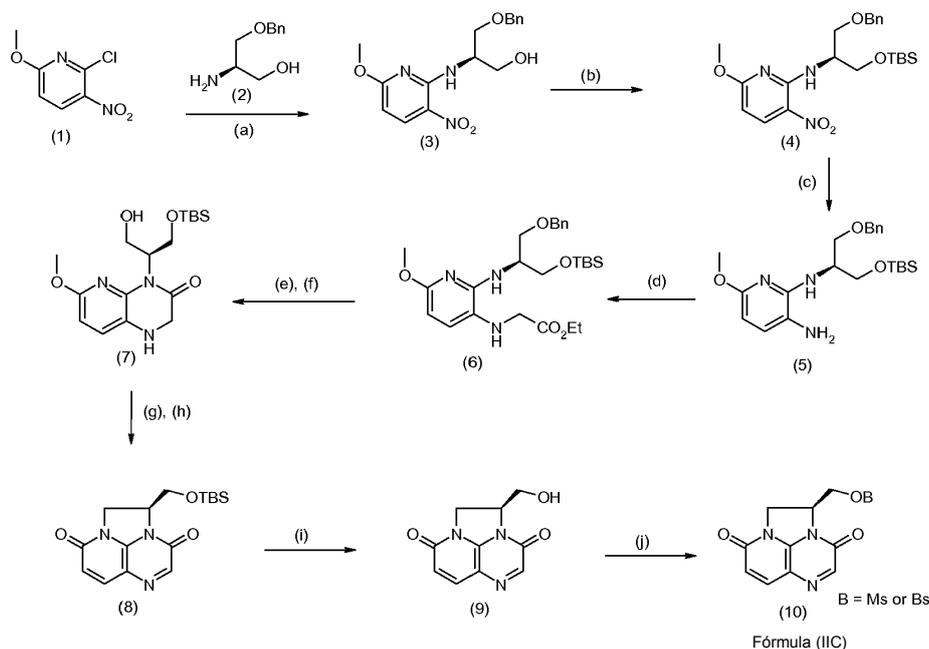
5

La reacción con un aldehído de Fórmula (IIB) se puede llevar a cabo en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

Como alternativa, se podrían obtener también compuestos enantioméricamente puros de Fórmula (IIA) en la cual Z^1 es CH y Z^2 es N preparando el intermedio mesilato quiral en forma de un compuesto enantioméricamente puro tal como se ha dibujado en el Esquema (1a) a continuación:

10

Esquema (1a)



(a) EtOH, temperatura de reflujo, (b) TBS-Cl, (c) cinc, ácido acético, (d) bromoacetato de etilo, K_2CO_3 (e) NaH, (f) hidrógeno, paladio/carbón, (g) MnO_2 , (h) anhídrido metanosulfónico (i) TFA, (j) anhídrido metanosulfónico o cloruro de bencenosulfonilo.

15

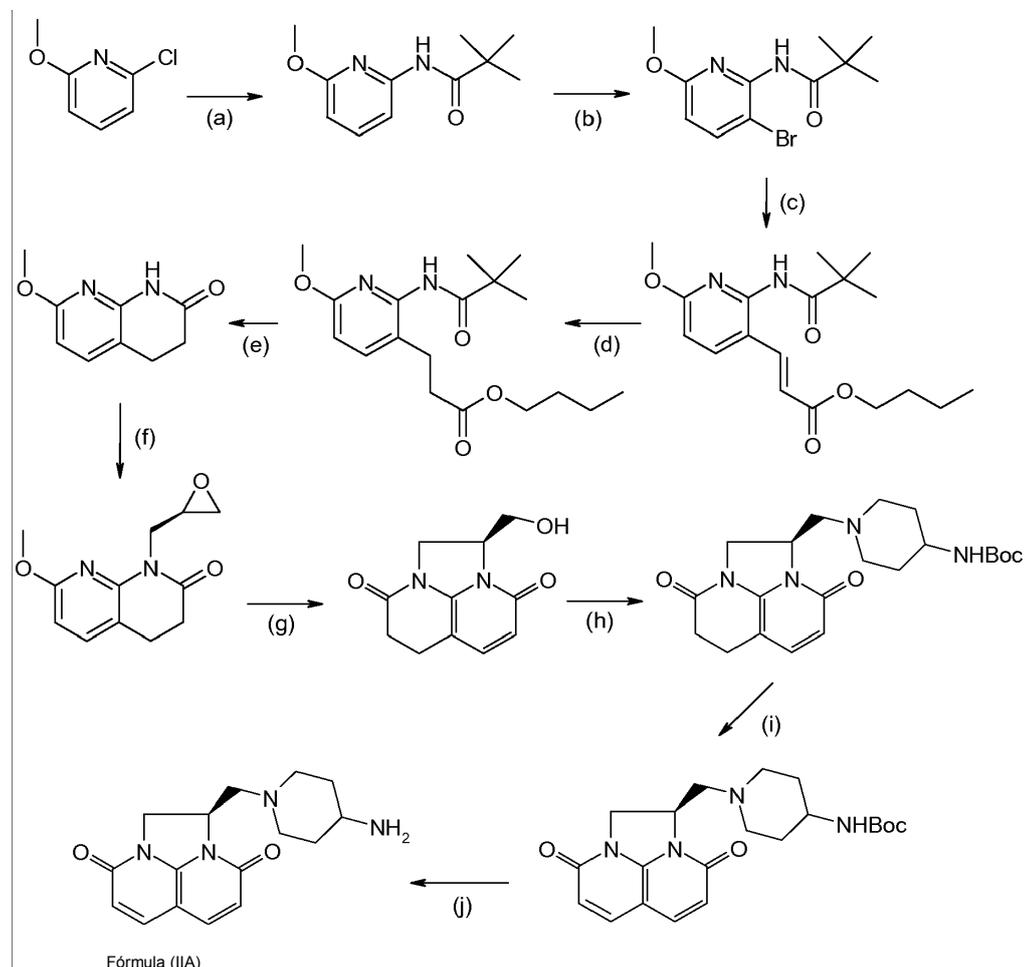
La reacción de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitropiridina con la amina quiral (2) proporciona el intermedio (3). La protección de (3) con cloruro de terc-butil-dimetilsililo da (4). La reducción del grupo nitro da la amina (5) que se alquila para producir el éster (6).

La ciclación de (6) puede realizarse con hidruro de sodio y después el tratamiento con hidrógeno sobre un catalizador de paladio/carbón da el intermedio (7). La oxidación con óxido de manganeso(II) y el tratamiento con anhídrido metanosulfónico dan (8). Este intermedio se puede desproteger con TFA para dar (9) y se puede hacer reaccionar con anhídrido metanosulfónico o cloruro de bencenosulfonilo para proporcionar (10) como un compuesto enantioméricamente puro. Después, el mesilato o bencenosulfonato (10) formado puede ser convertido en la amina de Fórmula (IIa), y finalmente en el compuesto de Fórmula (I) deseado, de la manera que se describe en general en la presente memoria.

25

Otro esquema, adecuado para compuestos en los cuales Z^1 es N y Z^2 es CH, es el Esquema (2) que figura a continuación.

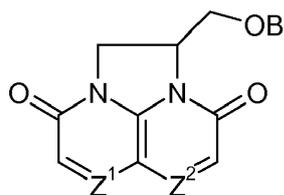
Esquema (3)



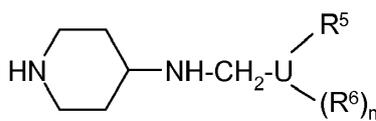
Fórmula (IIA)

En la etapa (a) se puede hacer reaccionar trimetilacetamida con 2-cloro-6-(metiloxi)piridina. En la etapa (b), el producto de la etapa (a) puede tratarse con n-butil litio y 1,2-dibromoetano. El producto de la etapa (b) se puede tratar en la etapa (c) con acrilato de n-butilo. La hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono en la etapa (d) puede proporcionar el producto hidrogenado. El producto de la etapa (d) se puede ciclar en la etapa (e) para proporcionar la 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona mediante tratamiento con ácido clorhídrico. En la etapa (f) el oxirano se puede formar mediante reacción con hidruro de sodio y luego con 3-nitrobenenosulfonato de (2S)-2-oxiranilmetilo. La ciclación para dar la imidazonaftiridina puede realizarse calentando el oxirano, o bien mediante energía de microondas. La etapa (h) para unir el resto 4-(N-terc-butoxicarbonilamino) piperidina se puede realizar por formación del metanosulfonato, luego reacción con la correspondiente amina. La aromatización del anillo en la etapa (i) se puede llevar a cabo por tratamiento con DDQ y después calentando. La amina se puede luego desproteger utilizando una hidrólisis ácida, etapa (j) para proporcionar la amina (IIA), que luego se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IIB, p. ej. un aldehído, para formar el compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto, un procedimiento adecuado para preparar compuestos de Fórmula (I) comprende la reacción entre un compuesto de Fórmula (IIC) y un compuesto de Fórmula (IID):

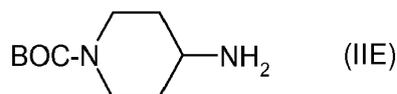


(IIC)



(IID)

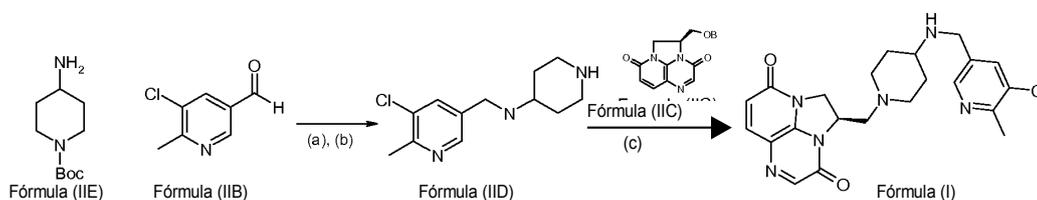
donde Z^1 , Z^2 , U, R^5 y R^6 y n son como se define en la Fórmula (I) y B es un resto bencenosulfonilo. Los compuestos de fórmula (IID) pueden prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto de fórmula (IIB) como se ha descrito anteriormente, por reacción con un compuesto de fórmula (IIE):



5 seguido de la eliminación del grupo protector BOC a partir del resto amino.

Un ejemplo de tal esquema que procede mediante los compuestos de fórmula (IIC) y (IID) es el siguiente Esquema 4 en el que un compuesto de Fórmula (IIC) se puede preparar como se ha descrito en el Esquema (1a).

Esquema 4



10 Las formas de sal de los compuestos de Fórmula (I) y (IA), p. ej., hidrocloruros formados por tratamiento de las correspondientes bases libres con un ácido tal como ácido clorhídrico, o formación de los compuestos en presencia de dicho ácido.

15 Muchos reactivos apropiados de fórmula (IIB) que contienen el grupo R^5 requerido y el grupo R^6 opcional son compuestos conocidos (véanse, por ejemplo, las fuentes comerciales listadas en la Tabla 1), o se pueden preparar de forma análoga a compuestos conocidos. Véanse, por ejemplo, los documentos WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06137485, WO06017468, WO06020561 y EP0559285.

20 Usando estos esquemas, los reactivos alternativos para proporcionar sustituyentes alternativos tales como R^2 , R^5 , R^6 etc. serán evidentes para los expertos en la técnica.

En los ejemplos se encuentran otros detalles para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

Formulaciones y administración

25 Los compuestos antibacterianos y/o anti-tuberculosis de acuerdo con la invención pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros compuestos antibacterianos o anti-tuberculosis.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que tienen una forma adaptada para su uso oral, tópico o parenteral y pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones bacterianas o con Mycobacterium tuberculosis en mamíferos, incluyendo seres humanos.

30 La composición se puede formular para administración mediante cualquier ruta apropiada para terapia antibacteriana y/o antituberculosa. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

35 Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas para los ojos o los oídos, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

40 Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más usualmente constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

Las formulaciones para administración oral pueden, por ejemplo, comprender comprimidos o cápsulas en forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa,

azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

- 5 Las formulaciones para administración oral pueden también ser en forma líquida, por ejemplo en la forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensionantes, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; 10 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

- 15 Para administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse mediante filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y sellarse.

- 20 Ventajosamente, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Después se cierra herméticamente el polvo liofilizado seco en el vial y se puede proporcionar un vial adjunto de agua para inyección, para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, salvo que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar 25 mediante exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

- 30 Dependiendo de la ruta de administración, las composiciones pueden contener entre 0,1% en peso, preferiblemente entre 10-60% en peso, de un compuesto de la invención. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 1000 mg de ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un humano adulto se encontrará preferiblemente dentro del intervalo de 100 a 3000 mg diarios, por ejemplo 1500 mg diarios dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Convenientemente, la dosificación es de 5 mg/kg a 30 mg/kg por día.

- 35 El compuesto de fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o puede estar presente en la formulación combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 40 El o más agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de la tuberculosis en un mamífero. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen isoniazida, etambutol, rifampina, pirazinamida, estreptomina, capreomicina, ciprofloxacino y clofazimina.

- 45 Cuando un compuesto de Fórmula (I), o su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable, se usa combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o agente puede diferir de aquella cuando se usa el compuesto o agente solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención y de uno o más agentes terapéuticos adicionales necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza del trastorno que se está tratando, y de la edad y estado del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento.

- 50 Las combinaciones pueden convenientemente presentarse para usar en la forma de una formulación farmacéutica. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados de forma secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía conveniente.

- 55 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero o bien el compuesto de la presente invención o bien uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que el compuesto y los agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera conocida en la técnica para tales compuestos.

El compuesto de Fórmula (I) puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención o puede ser una combinación con uno o más de otros compuestos antibacterianos y/o antituberculosos. Si el otro compuesto antibacteriano es una β -lactama, entonces también se puede utilizar un inhibidor de β -lactamasa.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar también en el tratamiento de infecciones bacterianas ocasionadas por una amplia gama de organismos, incluyendo los organismos tanto Gram-negativos como Gram-positivos. Algunos compuestos de Fórmula (I) pueden ser activos contra más de un organismo. Esto se puede determinar mediante los métodos descritos en la presente memoria.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) y la actividad de ciertos compuestos de fórmula (I) contra diversos organismos bacterianos, y organismos de los que se sabe provocan tuberculosis.

Ejemplos y parte experimental

Las abreviaturas usadas en este documento son:

	AcOH	ácido acético
	Ac ₂ O	anhídrido acético
15	Bn	bencilo
	BOC	N-terc-butoxicarbonilo
	anhídrido de BOC	dicarbonato de di-terc-butilo
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CBz	carbobencilo
20	Celite®	un coadyuvante de filtración compuesto por sílice de diatomeas lavada con ácido, (una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado)
	CF ₃ TMS	(trifluorometil)trimetilsilano
	DME	dimetoxietano
	DCM	diclorometano
25	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (un reactivo de aromatización)
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	dimetilformamida
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	ES MS	espectrometría de masas por electropulverización
	EtOAc	EtOAc
	EtOH	etanol
	Et ₃ N	trietilamina
	h	hora/s
35	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	MeOH	metanol
	MP-carbonato	carbonato de trietilamonio y metilpoliestireno (Argonaut Technologies)
	Ms	metanosulfonilo (Mesilo)
40	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio

NMP	N-metilpirrolidona (disolvente)
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
AcO	acetoxi
Pd/C	catalizador de paladio sobre carbono
5 Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibencilidenacetona) dipaladio
TA	temperatura ambiente
Cartucho SCX	es una columna de intercambio iónico que contiene resina de intercambio de cationes fuerte (ácido benzenosulfónico) suministrada por Varian, EE.UU.
TBS-Cl	cloruro de terc-butildimetilsililo
10 TBME	éter metil terc-butílico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
uv	ultravioleta

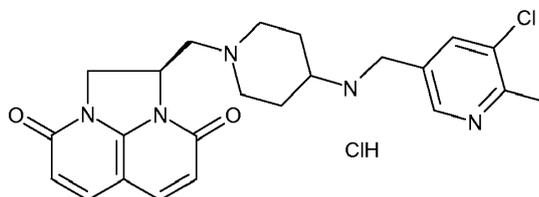
15 Se han registrado los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR), y se indican los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, an = ancho. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

20 Como pueden entender los químicos expertos, las referencias a preparaciones llevadas a cabo en forma similar a otras preparaciones, o mediante el método general de otras preparaciones, pueden abarcar variaciones en parámetros de rutina tales como tiempo, temperatura, condiciones de trabajo, cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

25 Las reacciones que involucran hidruros metálicos, entre ellos el hidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio se llevan a cabo bajo argón.

30 En los Ejemplos experimentales siguientes, la preparación de los compuestos tabulados como Ejemplos 1, 2, 9, 11, 12, 17, 51, 59, 60, 71 y 75 se presentan como representativos de los compuestos de esta invención y de los diversos esquemas de preparación contemplados en la presente memoria. Otros compuestos de la invención preparados por rutas análogas se mencionan en la Tabla 1.

Compuesto del Ejemplo 1: Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona, siguiendo el Esquema de preparación (3)



35 (a) 2,2-Dimetil-N-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida

Una suspensión de trimetilacetamida (18,08 g, 178,744 mmol), Cs₂CO₃ (68,823 g, 211,242 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,488 g, 1,625 mmol) y Xantphos (4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) (1,880 g, 3,249 mmol) en 1,4-dioxano seco y desgasificado (800 ml), en una atmósfera de argón, se sonicó durante 0,25 horas y después se trató con 2-cloro-6-(metiloxi)piridina (19,32 ml, 162,494 mmol). La mezcla se calentó luego a temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla se evaporó, se trató con agua (1L) y se extrajo 3x con DCM (1L y luego 2x 500 ml). Los componentes orgánicos se secaron (MgSO₄), se evaporaron y se cromatografiaron (DCM al 50-100%/éter de petróleo 40-60 y después MeOH al 0-5%/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (25,191 g, 121,111 mmol, 75%). Las fracciones impuras se pusieron de nuevo en la columna (eluyendo como antes) para dar más cantidad de producto (4,990 g, 23,990 mmol, 15%). Rendimiento total de 90%.

40

[ES MS] m/z 209 (MH⁺, 100%).

(b) N-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida

Se enfrió una solución de 2,2-dimetil-N-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida (55,011 g, 264,467 mmol) en THF (450 ml) en un matraz de 1 L de tres cuellos con un termómetro interno en argón hasta -78 °C y se trató con n-butil-litio (232 ml, 581,847 mmol) durante 15 minutos y luego se dejó calentar hasta 0°C y se agitó a 0°C durante 7 h. La mezcla se enfrió nuevamente hasta -78°C y se trató con 1,2-dibromoetano (27,3 ml, 317 mmol) durante 10 minutos y después la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos, tras lo cual todo el sólido que se había formado se disolvió nuevamente. Se desprendió gas en esta etapa, por lo que se puso un burbujeador de gas en una de las bocas del matraz. Después, se añadió cuidadosamente agua (100 ml) durante 10 minutos. Luego se añadió más cantidad de agua (500 ml) y se extrajo la mezcla con Et₂O (3 x 500 ml). Luego los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto. Después se disolvió éste en EtOAc caliente (100 ml) y se dejó en reposo en el congelador durante una noche. El sólido resultante que cristalizó se retiró por filtración, se lavó con Et₂O enfriado con hielo (20 ml) y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (45,660 g, 159,011 mmol, 60% de rendimiento). El filtrado se evaporó y el residuo se cromatografió (EtOAc al 0-25%/éter de petróleo 40-60) para dar el material de partida recuperado (7,264 g, 34,9 mmol) y el producto en forma de un sólido de color blanco (8,038 g, 27,992 mmol, 10% de rendimiento). El producto de la recristalización y el de la cromatografía eran idénticos por NMR y LC-MS, así que se combinaron.

[ES MS] m/z 287/289 (MH⁺, 100%).

20 (c) (2E)-3-[2-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propenoato de butilo

Una mezcla de N-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida (78,738g, 274mmol), bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (1 g, 1,957 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,892 g, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano seco, desgaseado (600 ml), se trató con acetato de n-butilo (47,1 ml, 329 mmol) y dicitclohexilmetilamina (64,5 ml, 302 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 80 °C durante 4 h y después a 120 °C durante 3 h. La reacción se evaporó luego y se añadió agua (1000 ml), y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 500 ml). Luego los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto. Después, éste se disolvió en DCM (300 ml), se cromatografió (EtOAc al 10-30%/éter de petróleo 40-60) y se secó a vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (87,412 g, 95%).

[ES MS] m/z 335 (MH⁺, 100%).

30 (d) 3-[2-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo

Se trató una solución de (2E)-3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propenoato de butilo (43,706 g, 131 mmol) en etanol (450 ml) en argón a TA con paladio sobre carbono (10% pasta) (5,0 g, 47,0 mmol) y después se agitó a TA bajo atmósfera 1 de hidrógeno durante 90 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una capa fina de tierra de diatomeas, lavando el producto con más etanol (200 ml). Después, el disolvente se evaporó para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (43,549 g, 99%).

[ES MS] m/z 337 (MH⁺, 100%).

(e) 7-(Metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se calentó una mezcla de 3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo (86,01 g, 256 mmol) en ácido clorhídrico (500 ml, 3000 mmol) (6M acuoso), a 80 °C durante 6 h. La reacción se enfrió, se trató con agua (500ml), se transfirió a un matraz cónico de 5 L y se neutralizó cuidadosamente con K₂CO₃ sólido (requiere aproximadamente 250g) (se observó mucha eferescencia). Después, la mezcla se extrajo con MeOH al 20%/DCM (3 x 500 ml). Después, los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo (35,84 g, 79%).

[ES MS] m/z 179 (MH⁺, 100%).

45 (f) 7-(Metiloxi)-1-[(2R)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se trató una solución de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4,974 g, 27,9 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C en argón con hidruro de sodio (60%, 1,340 g, 33,5 mmol) y se dejó agitar a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se trató luego con 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-2-oxiranilmetilo (7,60 g, 29,3 mmol) y después se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se añadió luego agua (5 ml). Se evaporó la reacción, después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 500 ml) la mezcla. Luego los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto.

[ES MS] m/z 235 (MH⁺, 100%).

(g) (1S)-1-(Hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona.

Se calentó una solución de 7-(metiloxi)-1-[(2R)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,167 g, 4,98 mmol) en DMF (20 ml) en argón hasta 120°C durante 6 h. La reacción se evaporó luego y se cromatógrafió (MeOH al 0-20%/DCM) para dar el producto en la forma de un sólido anaranjado (339 mg, 31%).

5 [ES MS] m/z 221(MH⁺, 100%).

Como alternativa, la reacción puede calentarse con potencia de microondas a 160°C durante 40 min.

(h) (1-[(2R)-4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil)-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

10 Se trató una solución de (1S)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (1,909 g, 8,67 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C en argón con Et₃N (1,450 ml, 10,40 mmol) y luego cloruro de metanosulfonilo (0,743 ml, 9,54 mmol) y después se dejó calentar hasta TA y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se trató luego con NaHCO₃ saturado acuoso (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Luego, los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron para dar el intermedio bruto metanosulfonato de [(2S)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metilo. Esto se disolvió en CH₃CN seco (100 ml) y después se trató con piridina (1,402 ml, 17,34 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3,47 g, 17,34 mmol) y se calentó a 70°C durante 20 h. Después de 20 h más, se añadieron 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3,47 g, 17,34 mmol) y piridina (1,402 ml, 17,34 mmol) y se aumentó la temperatura hasta reflujo (bloqueo de calentamiento 95°C) y la reacción se agitó a esta temperatura durante otras 4 h. La mezcla de reacción luego se evaporó, se trató con NaHCO₃ saturado acuoso (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 200ml). Después, los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto en forma de un sólido de color pardo.

15 [ES MS] m/z 403 (MH⁺, 100%).

(i) (1-[(1R)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil)-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

25 Se trató una solución de (1-[(2R)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil)-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,710 g, 14,19 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a TA con DDQ (4,83 g, 21,28 mmol) y después se calentó a 120°C durante 1 h. La reacción luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se trató con K₂CO₃ saturado, acuoso (5%, 1000 ml) y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Después, los disolventes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto en forma de un sólido de color pardo. Se repitió la reacción usando una porción adicional de carbamato (2,889 g, 7,18 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) con DDQ (2,444 g, 10,77 mmol). Se llevó a cabo la reacción y se elaboró como antes, y los residuos combinados se cromatógrafaron (EtOAc al 0-100% en éter de petróleo 40-60 y después MeOH al 0-20% en EtOAc) para dar el producto en forma de un sólido de color pardo (1,532 g, 18%).

30 [ES MS] m/z 401(MH⁺, 100%).

35 (j) (1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona.

Se trató una solución de (1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil)-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,532 g, 3,83 mmol) en cloroformo (20 ml) en argón a TA con HCl 4M en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y se agitó a TA durante 0,25 h. Se añadió luego MeOH (20 ml) y la reacción se agitó durante otras 0,25 h. La reacción se evaporó luego y se trituró con Et₂O (20ml). Después, el sólido se secó al vacío para dar el producto impuro en forma de un sólido de color pardo (1,443 g, 101%).

40 [ES MS] m/z 301(MH⁺, 100%).

El dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona elaborado por este método general (Ejemplo 5(a)-(j)) se analizó por HPLC quiral (Chiralpak AS-H (5 micrómetros)) y se encontró que era un enantiómero sencillo, supuestamente R.

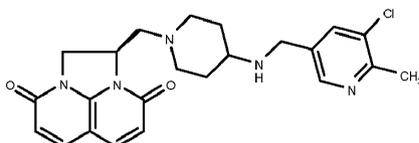
45 Se disolvió en MeOH y agua (1 ml) el dihidrocloruro bruto, y se aplicó a una columna SCX (20 g) (preacondicionada con 2 volúmenes de columna de MeOH). Después se eluyó la columna por gravedad, empleando (i) MeOH, (ii) amoníaco 0,5M en MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar 1,0 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

50 (k) Compuesto del título Hidrocloruro de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona

Una solución de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (119 mg, 0,396 mmol) y 5-cloro-6-metil-3-piridinacarbaldéido (para su síntesis, véase el documento WO2006/137485 A1 Ejemplo 256) (61,6 mg, 0,396 mmol) en una mezcla de DCM (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) se agitó

a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió luego $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (252 mg, 1,189 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS y cuando se observó la conversión completa, se desactivó con NaHCO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró.

5 La purificación mediante cromatografía rápida ("flash") utilizando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 88 mg (0,2 mmol, 51%) del producto esperado en forma de base libre.



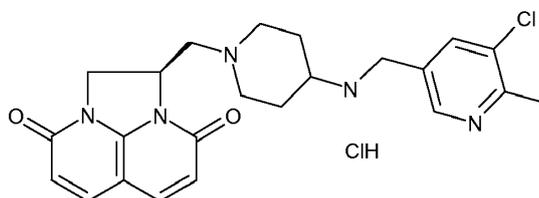
10 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,29 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 6,27 (dd, 2H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,10 (dd, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,67 (dd, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH^+).

Esta base libre se disolvió en MeOH (9 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 0,050 ml, 0,2 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. Se utilizaron MeOH y hexano para ayudar a eliminar dioxano.

15 Se obtuvo hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (92,5 mg, 0,194 mmol, 49,0 %) en forma de un sólido casi blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 8,33 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,07 (dd, 1H), 3,03-2,78 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH^+).

20 Ejemplo 1A: Síntesis del compuesto del Ejemplo 1 Hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona, preparado vía una forma de sal de un compuesto de Fórmula (IIA).



(i) Dihidrocloreto de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona

25 Una solución de (1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (véase, Ejemplo 1 (i) anterior) (4,282 g, 10,69 mmol) en CHCl_3 (20 ml) bajo Ar a temperatura ambiente se trató con HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 20 ml, 80 mmol) y se agitó a TA durante 15 min, se añadió luego MeOH (20 ml). Después de agitar durante 15 min, la reacción se evaporó y trituró con Et_2O (20 ml). El sólido obtenido se secó a vacío para dar dihidrocloreto de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (4,55 g, 12,21 mmol, 100%) en forma de un polvo amarillo.

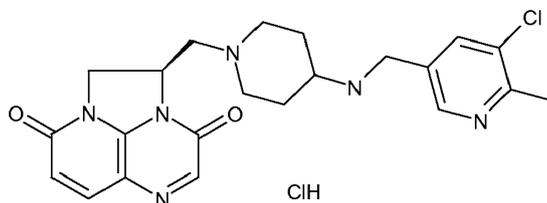
30 [ES MS] m/z 301 (MH^+).

(ii) Compuesto del título: Hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona

35 Una solución de dihidrocloreto de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (63,3 mg, 0,170 mmol) y Et_3N (0,022 ml, 0,154 mmol) en CHCl_3 (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió 5-cloro-6-metil-3-piridinacetaldehído (para su síntesis, véase el documento WO20006/137485 A1 Ejemplo 256) (24 mg, 0,154 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98 mg, 0,463 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló mediante LCMS y cuando se observó la conversión completa, se desactivó con NaHCO_3 al 10% y se extrajo con DCM varias veces. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida, utilizando Flashmaster un cartucho de gel de sílice de 5 g y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 9 mg (13%) del producto esperado en forma de base libre. Ésta se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 1 M en Et_2O , 0,02 ml, 0,02 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. Se obtuvo hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (92,5 mg, 0,194 mmol, 49 %) en forma de un polvo amarillo.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃+CD₃OD): 8,33 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,07 (dd, 1H), 3,03-2,78 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH⁺).

5 Compuesto del Ejemplo 2: Síntesis de hidrocloreto de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona, usando el Esquema preparativo (1)



(a) 2-[[6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino]-1,3-propanodiol

10 Se agitaron 6-metoxi-2-cloro-3-nitropiridina (36,94 g, 195,9 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (35,65 g, 391,3 mmol) en etanol (500 ml) a reflujo en argón durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dejó durante una noche. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida (hasta alcanzar un volumen de aprox. 150 ml) y la suspensión de color amarillo brillante resultante se vertió en hielo-agua (1,5 l) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla durante 1 hora y después se filtró con succión mientras estaba fría. Se lavó el sólido con agua enfriada con hielo (200 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (45,03 g, 94%). El análisis por LCMS mostró el producto deseado (93%) más 7% de material de partida. El producto se utilizó sin purificación adicional.

[ES MS] m/z 244 (MH⁺).

(b) N-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

20 Se agitó 2-[[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino]-1,3-propanodiol (53,93 g, 228,7 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (900 ml) en una atmósfera de argón y se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,00 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche para dar una disolución transparente de color amarillo. Esto se diluyó con DCM (1 L) y la solución resultante se trató con NaHCO₃ saturado, acuoso (20 ml) y NaHCO₃ sólido (20 g) agitando vigorosamente (efervescencia). La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos y después el agua restante se absorbió mediante la adición de Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró con succión y los sólidos se lavaron con DCM (500 ml). El filtrado más los líquidos de lavado combinados se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo que se agitó con éter de petróleo (40-60°) durante un fin de semana. El sólido se aisló por filtración con succión, se lavó con éter de petróleo (40-60°) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (57,83 g, 92%).

[ES MS] m/z 284 (MH⁺).

(c) N²-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiazina

30 Se dividió N-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (35,00 g, 123,6 mmol) en 2 alícuotas, cada una de las cuales se sumergió en 1,4-dioxano (500 ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (pasta, 1:1 p:p con agua, 4,00 g) bajo atmósfera 1 de presión de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 18 h. Las mezclas se filtraron con succión a través de Celite, usando un manto de argón y tomando la precaución de minimizar el contacto del producto con el aire. Los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano y el filtrado reunido más los líquidos de lavado se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura oscuro. Éste se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

[ES MS] m/z 254 (MH⁺).

(d) N-2-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo

40 Se disolvió N²-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiazina bruta (123,6 mmol) en DMF anhidra (500 ml) en argón y se añadió K₂CO₃ anhidro (37,56 g), seguido de bromoacetato de etilo (12,31 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y la suspensión de color rojizo-pardo resultante se repartió entre DCM (1,2 l) y agua (300 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color rojo oscuro, que se recogió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con EtOAc al 5%-60% en éter de petróleo (40-60°)). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (35,42 g, 84%).

[ES MS] m/z 340 (MH⁺).

(e) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona

Se disolvió N-[2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (35,42 g, 104,4 mmol) en THF seco (500 ml) y la solución se añadió gota a gota durante 2 horas a una suspensión enfriada (0°C) de hidruro sódico (4,173 g de una dispersión al 60% p:p en aceite, equiv.) en THF seco (500 ml) en una atmósfera de argón. Durante la adición, el color de la suspensión cambió de anaranjado a verde. La mezcla se agitó a 0°C durante otros 15 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió cuidadosamente NH₄Cl saturado (15 ml) con agitación vigorosa (se observó efervescencia). Después de que cesara la efervescencia, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas, después se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró con succión. Los sólidos se lavaron con EtOAc (300 ml) y el filtrado más los líquidos de lavado combinados se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color pardo oscuro. Éste se agitó con éter de petróleo (40-60°) (500 ml) más EtOAc (20 ml) y se filtró con succión para dar un sólido de color pardo más claro que se lavó con éter de petróleo (40-60°) (100 ml) y se secó al aire para producir el compuesto del título (25,37 g, 82%).

[ES MS] m/z 316 (MNa⁺).

15 (f) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

Se agitaron 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (25,37 g) y dióxido de manganeso activado (120 g) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró con succión y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 100 ml). El filtrado más los lavados combinados se evaporaron a presión reducida para dar una espuma de color pardo; ésta se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con EtOAc al 0%-100% en éter de petróleo (40-60°)). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (17,40 g, 69%).

[ES MS] m/z 314 (MNa⁺).

(g) 4-[2-Hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

Se disolvió 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (17,40 g, 59,7 mmol) en THF (220 ml) para dar una solución de color amarillo oscuro. Se añadió HCl acuoso 1M (200 ml) (aparecieron colores azul y verde transitorios en la solución) y la solución ahora amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 300 ml en un evaporador giratorio, usando un baño de agua fría (parte del sólido precipitó durante este procedimiento), luego se agitó vigorosamente mientras se añadió hidrógeno carbonato sódico sólido en porciones (precaución: efervescencia) hasta que la mezcla alcanzó un valor de pH de aprox. 8. El sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (13,805 g, 91%).

[ES MS] m/z 252 (MH⁺).

(h) Metanosulfonato de (3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metilo

En un matraz de fondo redondo de 1 litro se puso 4-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (11,330 g, 45,1 mmol). Se añadió cloroformo anhidro (280 ml), seguido de Et₃N (31,4 ml, 225 mmol) y anhídrido metanosulfónico (31,4 g, 180 mmol) para dar una solución de color amarillo oscuro-pardo. Durante la adición del anhídrido metanosulfónico, se produjo una reacción exotérmica que fue suficiente para provocar la ebullición del disolvente. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura de reflujo en argón durante 4,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM hasta aproximadamente 600 ml y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el mesilato bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro. Éste se dejó durante una noche en petróleo 40-60° (200 ml) más DCM (50 ml). El sólido resultante se aisló por filtración con succión, se lavó con 4:1 de petróleo:DCM (2 x 50 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color pardo (6,950 g, 52%).

[ES MS] m/z 298 (MH⁺).

(i) {1-[(3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió metanosulfonato de (3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metilo bruto (6,950 g, 23,38 mmol) en CH₃CN seco (200 ml), y la mezcla se trató con piridina (7,55 ml, 94,0 mmol) seguida de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (10,30 g, 51,4 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de argón durante 3 h y después a 50°C durante el fin de semana. Después, la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas, después los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (600 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Se lavaron con agua (2 x 100 ml) los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y

se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color castaño oscuro; éste se recogió en una cantidad mínima de MeOH al 5% en DCM y se cromatografió sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño pálido amorfo (5,444 g, 57%).

5 [ES MS] m/z 424 (MNa⁺), 402 (MH⁺).

(j) 2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (síntesis del racémico y de los enantiómeros 1 y 2)

Método A (Síntesis racémica):

10 Se suspendió {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,630 g, 4,06 mmol) en DCM (30 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml) para dar una suspensión de color amarillo brillante (y desprendimiento de gas). La mezcla de color amarillo brillante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS no mostró restos de material de partida. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, y se secó el residuo a presión reducida durante una noche para proporcionar la sal dihidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color castaño (1,760 g (mayor que el
15 rendimiento teórico para el dihidrocloruro debido a la presencia de disolvente residual).

Una porción del dihidrocloruro bruto (0,513 g) se disolvió en MeOH (4 ml) más agua (1 ml) y se aplicó a una columna SCX (10 g) (acondicionada previamente con 2 volúmenes de columna de MeOH). Después se eluyó la columna, por gravedad, usando (i) MeOH (2 x 50 ml) y (ii) amoníaco 0,5 M en MeOH (fracciones de 3 x 50 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto en forma de un
20 sólido amorfo castaño (410 mg), que contenía material insoluble en MeOH no evidenciado por el análisis por LCMS (posiblemente NH₄Cl). Se agitó con MeOH el producto (30 ml) y se filtró la suspensión. El sólido se lavó con MeOH (20 ml) y el filtrado y los líquidos de lavado combinados se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (360 mg, 87%).

[ES MS] m/z 302 (MH⁺).

25 Método B

Se suspendió {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (9,735 g, 24,25 mmol) en DCM (90 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (45 ml) para dar una suspensión de color amarillo brillante (y desprendimiento de gas). La mezcla amarilla brillante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el dihidrocloruro bruto en forma de
30 un sólido amorfo amarillo brillante (10,420 g) que contenía disolvente residual).

El dihidrocloruro racémico (10,42 g) se resolvió en sus dos enantiómeros por HPLC preparativa quiral usando una columna preparativa Chiralpak AD de 4 pulgadas (20 micrómetros) con 50:50:0,1 de CH₃CN:MeOH:isopropilamina como fase móvil. El valor alfa era de 3,1 y se observó resolución en la línea de base en cada una de las 3 inyecciones. No había fracciones solapadas, y cada uno de los dos enantiómeros (en forma de las bases libres) se
35 aisló con ee >99,8.

(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (primer componente eluido): (3,30 g, sólido de color beis claro, HPLC quiral: ee = 100%).

[ES MS] m/z 302 (MH⁺).

Rotación óptica: alfa D = -120° (C=1,00, MeOH, 21,8°C).

40 (2S)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (segundo componente eluido): (3,30 g, sólido de color beis claro, HPLC quiral: ee = 99,8%).

[ES MS] m/z 302 (MH⁺).

Rotación óptica: alfa D = +122° (C=1,00, MeOH, 21,8°C).

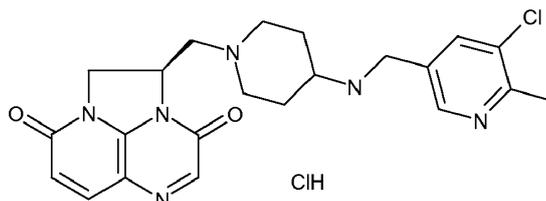
45 (k) Compuesto del título hidroccloruro de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Una solución de (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (63,4 mg, 0,210 mmol) y 5-cloro-6-metil-3-piridinacetaldehído (para su síntesis, véase el documento WO2006/137485 A1 Ejemplo 256) (32,7 mg, 0,210 mmol) en una mezcla de DCM (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió luego NaBH(OAc)₃ (312 mg, 1,473 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS y cuando se observó la conversión completa, se desactivó con NaHCO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró.

La purificación mediante cromatografía rápida ("flash") utilizando Flashmaster II, un cartucho de 2 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 34,6 mg (0,078 mmol, 37%) del producto esperado en forma de base libre. Ésta se disolvió en MeOH (6 ml). Se añadió gota a gota HCl (disolución 4 M en 1,4-dioxano, 0,019 ml, 0,078 mmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 35 minutos. Luego se evaporó el disolvente. Se utilizaron MeOH y hexano para ayudar a eliminar dioxano. Se obtuvo hidrocloreto de (2R)-2-[[4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (60,4 mg, 0,127 mmol) en forma de un sólido amarillo.

¹H-NMR (d, ppm, DMSO-d₆): 9,07 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,07-4,99 (s, 1H), 4,36-4,17 (s, 4H), 3,04-2,96 (m, 3H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,25-1,96 (m, 5H), 1,53-1,46 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).

Compuesto del Ejemplo 2: Síntesis de hidrocloreto de (2R)-2-[[4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona, usando el Esquema preparativo (4)



(a) (2R)-2-[[6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino]-3-[[fenilmetil]oxi]-1-propanol

A una solución de (R)-2-amino-3-benciloxi-1-propanol (698,4 g, 3,931 mol) en EtOH (3,6 L) se le añadió Et₃N (1,27 L, 9,11 mol) en porciones durante 10 min. Luego se añadió una solución de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (672,7 g, 3,567 mol) en EtOH (0,6 L) en porciones durante 10 min. La mezcla se calentó a 78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a hielo/H₂O agitado (8,4 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (9 + 6 + 3 L). Los extractos se lavaron con salmuera (6 L), se secaron sobre MgSO₄ (~900 g), se filtraron y se evaporaron para dar (2R)-2-[[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino]-3-[[fenilmetil]oxi]-1-propanol (1373,1 g, 115%) en forma de un aceite anaranjado.

(b) N-((1S)-2-[[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

A una solución de (2R)-2-[[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino]-3-[[fenilmetil]oxi]-1-propanol (675,8 g) en DMF (2,37 L) se le añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (382,0 g) en porciones. Después, se añadió imidazol (331,2 g) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó y la goma anaranjada resultante se repartió entre EtOAc (3 L) y H₂O (3 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2,5 + 2 L). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ (~500 g), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite anaranjado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (10 kg sílice, 9:1 heptano:EtOAc) para dar N-((1S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (774,7 g, 100%) en forma de un sólido amarillo brillante.

(c) N²-((1S)-2-[[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina

A una solución de N-((1S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (642,6 g, 1,436 mol) en MeOH (12 L) se le añadió una suspensión de polvo de cinc (938 g, 14,35 mol) en MeOH (4 L). Se añadió gota a gota ácido acético (411 ml, 7,18 mol) en ~30 min, de modo tal que la temperatura se mantuviera debajo de 36 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta se lavó con EtOAc (8 L). La mezcla se lavó con salmuera (8 L) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 + 6 L), después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado (8 L), salmuera (8 L), se secaron sobre MgSO₄ (1 kg) y se filtraron. El filtrado se evaporó para dar 478 g (80%) de N²-((1S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina en forma de un aceite viscoso de color rojo oscuro.

(d) N-[2-[[1(S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo

A una solución de N²-((1S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (673,1 g, 1,612 mol) en DMF (10 L) se le añadió K₂CO₃ (490,1 g, 3,546 mol). Se añadió bromoacetato de etilo (196,6 ml, 1,77 mol) a la mezcla durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se inactivó en H₂O (10 L), luego se repartió con EtOAc (10 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (7 L). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (7 L) y salmuera (7 L), se secaron sobre MgSO₄ (1 kg), se filtraron y se evaporaron. El aceite oscuro resultante (853 g) se purificó por cromatografía en columna (9 kg sílice, mezclas de heptano y EtOAc como eluyente) para dar N-[2-[[1(S)-2-[[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)-1-[[fenilmetil]oxi]metil]etil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (672,0 g, 83%) en forma de un aceite oscuro.

(e) 4-((1S)-2-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-((fenilmetil)oxi)metil)etil)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona

5 A una solución de NaH (50,5 g, dispersión al 57-63% en aceite mineral, 1,26 mol) en THF (8,5 L) se le añadió N-[2-(((1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-((fenilmetil)oxi)metil)etil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (577,8 g, 1,147 mol) a -5°C. Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó por adición de NH₄Cl saturado acuoso (610 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió Na₂SO₄ (1 kg) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de filtrarse a través de celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (5 L). El filtrado se evaporó y el aceite púrpura oscuro se purificó por cromatografía en columna y mezclas de heptano y EtOAc como eluyente para dar 477 g (91%) de 4-((1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-((fenilmetil)oxi)metil)etil)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona en forma de un aceite púrpura viscoso.

(f) 4-[(1S)-2-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona

15 Una mezcla de 4-((1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-((fenilmetil)oxi)metil)etil)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (250,4 g, 0,547 mol), catalizador de Pearlman (25 g) y paladio al 10% sobre carbono (25 g, 50% en peso) en EtOH (5 L) se agitó a 50°C bajo 5 bar de H₂ durante 3,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para dar 4-[(1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (191,2 g, 95%) en forma de un sólido azul oscuro.

(g) 4-[(1S)-2-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

20 Se agitó una solución de 4-[(1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (494,1 g, 1,34 mol) y MnO₂ (584,4 g, 6,72 mol) en DCM (18 L) a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para dar un sólido púrpura/blanco. El bruto se purificó por cromatografía en columna y mezclas de heptano y EtOAc como eluyente para dar 451,6 g (66%) de 4-[(1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona.

25 ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,00 (s ancho, 1H), 4,30-4,20 (m, 4H), 4,04-3,96 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 0,66 (s, 9H), -0,046 (s, 3H), -0,166 (s, 3H).

[ES MS] m/z 366 (MH⁺).

(h) (2S)-2-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

30 A una solución de 4-[(1S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (1g, 2,74 mmol) en CHCl₃ (50 mL) se le añadió Et₃N (0,953 mL, 6,84 mmol) seguido de una solución de anhídrido metanosulfónico (0,953 g, 5,47 mmol) en CHCl₃ (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. El bruto de la reacción se diluyó con agua, se lavó con NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida, usando 40g de gel de sílice y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (0,806 g, 88%) en forma de un sólido tostado.

35 ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,53-4,35 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 0,66 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,13 (s, 3H). [ES MS] m/z 334 (MH⁺).

(i) (2S)-2-(Hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

40 Una suspensión de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (42,6 g, 128 mmol) y resina de intercambio iónico Dowex 50X2-200 (50 g, 128 mmol) en MeOH (1000 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró para dar (2S)-2-(hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (26,55 g, 121 mmol, 95%).

[ES MS] m/z 220 (MH⁺).

(j) Bencenosulfonato de [(2S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metilo

45 A la suspensión de (2S)-2-(hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (26,5 g, 121 mmol) en DCM (320 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (23,38 ml, 181 mmol) seguido de Et₃N (39,6 ml, 284 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo moderado a 42°C, durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió hasta 5 °C y se añadió gota a gota 2-(dimetilamino)etanol (7,30 ml, 72,5 mmol). El bruto se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió TBME (600ml). El sólido obtenido se filtró. El sólido resultante se suspendió en 100 ml de HCl 1N y se lavó con agua y TBME, se secó para dar bencenosulfonato de [(2S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metilo (37,04 g, 85%) en forma de un sólido de color crema. ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,79-7,69 (m, 5H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,38 (d, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,47-4,38 (m, 3H). [ES MS] m/z 360 (MH⁺).

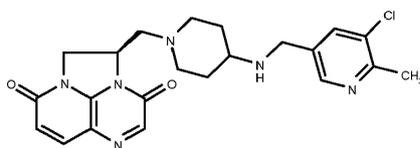
(k) Compuesto del título hidrocloreto de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

A una suspensión de bencenosulfonato de [(2S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-2-il]metilo (14,5 g, 40,3 mmol) en CH₃CN (100 ml) se le añadió, a 0°C, N-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinamina (para su síntesis, véase la Preparación 11) (11,61 g, 48,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,03 ml, 40,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 77°C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego a 0°C en un baño de hielo. El sólido precipitado se filtró a vacío y se lavó con CH₃CN para dar un primer filtrado. Después, el sólido aislado se lavó nuevamente con H₂O y TBME para dar un segundo filtrado.

Se recogió el sólido resultante para dar un primer lote de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (3,5 g, 20%) en forma de un sólido amarillo.

El primer filtrado se concentró a vacío y se disolvió en DCM. Se añadió HCl 2N hasta pH 1-2, y la fase orgánica se extrajo y se desechó. Se añadió NaHCO₃ al 10% a la fase acuosa hasta pH 9, y la fase orgánica se extrajo con DCM, se lavó con NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida, usando un cartucho de gel de sílice de 50 g y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó un segundo lote de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (2,09 g, 12%).

El segundo filtrado se extrajo con DCM y DCM/MeOH 95/5, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un tercer lote de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona en forma de la base libre (7,75g, 44%). Rendimiento total de 76%.

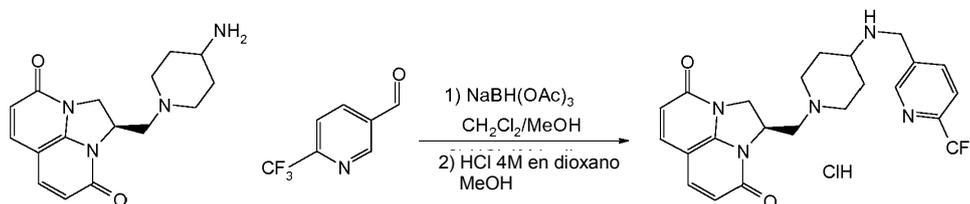


¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).

A una solución de esta base libre (3,5 g, 7,94 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 2,0 ml, 8,0 mmol) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se evaporó a vacío y el bruto se dispersó en hexano/DCM. El sólido obtenido se recogió por filtración para proporcionar hidrocloreto de (2R)-2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (3,2 g, 84%) en forma de un sólido amarillo.

¹H-NMR (d, ppm, DMSO-d₆): 9,07 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,07-4,99 (s, 1H), 4,36-4,17 (s, 4H), 3,04-2,96 (m, 3H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,25-1,96 (m, 5H), 1,53-1,46 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).

Compuesto del Ejemplo 9: Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-[[4-[(6-(Trifluorometil)-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona.

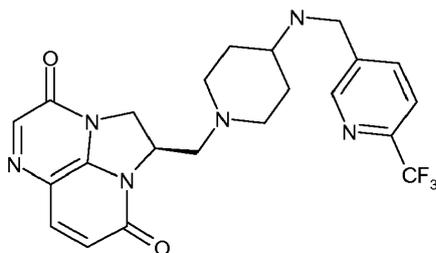


Se agitó una solución de (1R)-1-[[4-amino-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (véase Ejemplo 1, etapa (j) anterior: 400 mg, 1,33 mmol) y 6-(trifluorometil)-3-piridinacetaldehído (233 mg, 1,33 mmol, de Apollo) en una mezcla de DCM (5 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (1,7 g, 7,99 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS. Se añadieron más aldehído (47 mg, 0,27 mmol) y NaBH(OAc)₃ (421 mg, 1,98 mmol) y, cuando se observó la conversión completa, se inactivó con NaHCO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida utilizando Flashmaster, un cartucho de gel de sílice de 70 g y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 463 mg (75%) del producto esperado en forma de la base libre. Ésta se disolvió en MeOH (50 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 0,25 ml, 1 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente.

Se obtuvo hidrocloreto de (1R)-1-[[4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (238 mg, 0,480 mmol, 36%) en forma de un sólido beis.

¹H-NMR (δ, ppm, d-DMSO): 10,21 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 2H), 6,22 (d, 2H), 5,40 (s ancho, 1H), 4,50-4,36 (m, 4H), 3,80-3,66 (m, 5H), 3,17 (s ancho, 2H), 2,17 (s ancho, 4H). [ES MS] m/z 460 (MH⁺).

Compuesto del Ejemplo 11: Síntesis de (1R)-1-[[4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona, usando el Esquema preparativo (2)



(a) 6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

Una solución/suspensión de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitropiridina (65,7 g, 348 mmol) en amoníaco 2M en MeOH (500 ml, 1000 mmol) y amoníaco acuoso (500 ml, 348 mmol) se agitó a 65 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y el sólido se separó por filtración y se lavó con agua (2 x 100 ml). Se secó el sólido en una estufa de vacío a 40°C durante una noche para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo brillante (52,14 g, 84% de pureza por NMR, 74%).

[ES MS] m/z 170 (MH⁺).

(b) 6-(Metiloxi)-2,3-piridinadiamina

Se suspendió 6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (26 g, 129 mmol) en EtOH (500 ml) a temperatura ambiente en argón y luego se trató con paladio sobre carbono (15 g, 14,10 mmol) (10% pasta). Se agitó la mezcla a una presión de 1 atm de hidrógeno durante una noche. Se filtró la reacción a través de una capa de Celite y se lavó la torta con EtOH (500 ml). Se evaporó el EtOH para proporcionar el producto en forma de un aceite de color púrpura (20,68 g, ligeramente impuro).

[ES MS] m/z 140 (MH⁺).

(c) N-[2-Amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (21,7 g, pureza estimada en 87%, 136 mmol) en CH₃CN (500 ml) a temperatura ambiente en argón y después se trató con K₂CO₃ (24,38 g, 176 mmol) y bromoacetato de etilo (18,13 ml, 163 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después se eliminó el CH₃CN a vacío. La reacción se repitió usando más 6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (20,68 g, 87% pureza, 129 mmol), en CH₃CN (500 ml), K₂CO₃ (23,23 g) y bromoacetato de etilo (17,27 g), y la reacción se agitó nuevamente a temperatura ambiente durante una noche y el CH₃CN se eliminó luego a vacío. Los residuos se repartieron entre agua (1 l) y EtOAc (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (1 l) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color púrpura (64 g). El aceite se trató con DCM (300 ml) y las impurezas insolubles se retiraron por filtración. La disolución en DCM se añadió sobre una columna de sílice de 800 g y se eluyó con MeOH al 0-2% en DCM para proporcionar 40,6 g del producto deseado en forma de un sólido de color pardo (los datos de LCMS y NMR eran coherentes con 75% del producto deseado y 15% del producto ciclado 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona) y 6,4 g del producto ciclado 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona en forma de un sólido de color púrpura.

[ES MS] m/z 226 (MH⁺).

(d) 6-(Metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona

Se disolvió N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (40,6 g, 135 mmol) en THF (1 l) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y la mezcla se trató con terc-butóxido potásico (15,17 g, 135 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente se añadió NH₄Cl saturado (500 ml) y se evaporó el THF. Se añadió agua (500 ml) seguida de MeOH al 20% en DCM (1 l). El material insoluble se retiró por filtración, se lavó con Et₂O y se secó en la estufa de vacío a 40°C durante una noche para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (15,3 g); los datos de LCMS y NMR eran coherentes con el producto (por NMR se detectaba la presencia de 9% de material oxidado).

Se transfirieron las dos fases a un embudo de decantación y se separaron. Se extrajo dos veces más con MeOH al 20% en DCM (2 x 500 ml) la fase acuosa, y se secaron sobre MgSO₄ los extractos orgánicos combinados y se evaporaron para proporcionar un sólido de color pardo que se lavó con gran cantidad de Et₂O para proporcionar más cantidad del producto deseado en forma de un sólido de color verde pálido (7,7 g) : los datos de LCMS y NMR eran coherentes con el producto (por NMR se detectaba la presencia de 20% de material oxidado).

[ES MS] m/z 180 (MH⁺).

Procedimiento alternativo:

Se disolvió N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (16,2 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C (refrigeración con un baño de hielo) en una atmósfera de argón. Después se trató con terc-butóxido potásico (1 M en THF, 80 ml, 80 mmol). Después de 1,5 horas, la reacción se trató con AcOH (80 mmol) y se evaporó para dar un sólido oscuro. Éste se trituró con agua (200 ml), se filtró y se secó al vacío (~13 g, cuantitativo), pudiéndose usar sin purificación adicional.

(e) 6-(Metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo

A una solución de 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (6,35 g, 35,4 mmol) en EtOAc (600 ml)/NaHCO₃ (solución saturada) (200 ml) agitada vigorosamente se le añadió a temperatura ambiente clorofornato de bencilo (5,31 ml, 37,2 mmol). Al cabo de 45 minutos, la reacción se había completado. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido casi blanco (11 g, 99%).

[ES MS] m/z 314 (MH⁺).

(f) 6-(Metiloxi)-4-[(2R)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo (11 g, 35,1 mmol) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, para dar una solución de color amarillo. Después, la solución se enfrió con un baño de hielo y se trató con hidruro sódico (1,685 g, 42,1 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió 3-nitrobencenosulfonato de (2S)-2-oxiranilmetilo (9,56 g, 36,9 mmol). Al cabo de 1 hora, se había consumido todo el material de partida, por lo que se trató la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ (350 ml) y se extrajo con DCM (3 x 400 ml) la fase acuosa. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color pardo claro (16,93 g). El producto se usó en bruto en la siguiente etapa.

[ES MS] m/z 370 (MH⁺).

(g) (1S)-1-(Hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-4-[(2R)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo (en bruto, 15,93 g, estimado 32,8 mmol) en DMF (250 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 130°C durante 2 noches y a 120°C durante una noche. La reacción se completó, por lo que se evaporó la DMF y el residuo se trató con agua/salmuera (350/50 ml) y DCM (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color pardo que se secó a alto vacío durante el fin de semana. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de MeOH al 0-10%/DCM para producir el producto deseado en forma de una espuma dorada (3,6 g, 30,9%);

[ES MS] m/z 356 (MH⁺).

(h) (1S)-1-(Hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se disolvió (1S)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo (1,6 g, 4,50 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y después se trató la mezcla con paladio sobre carbono (pasta al 10%) (1 g, 0,940 mmol). Se agitó todo a temperatura ambiente bajo atmósfera 1 de hidrógeno durante 3 h. La reacción luego se filtró a través de una capa de Celite y las impurezas se lavaron con más cantidad de etanol. Después se eluyó el producto con DMF (400 ml) y se evaporó la DMF para proporcionar un sólido de color pardo (780 mg). Después se suspendió el sólido en MeOH al 30% en DCM (150 ml), se agitó con dióxido de manganeso (1,174 g, 13,51 mmol) a temperatura ambiente durante 5 horas y después se filtró a través de una capa de Celite que se lavó con MeOH al 20% en DCM (100 ml). Se evaporaron los disolventes para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (750 mg, 76%).

[ES MS] m/z 220 (MH⁺).

(i) Metanosulfonato de [(1S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metilo

Se suspendió (1S)-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (750 mg, 3,42 mmol) en DCM seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y después se trató con Et₃N (0,572 ml, 4,11 mmol) la mezcla. A continuación se enfrió la mezcla con un baño de hielo-agua. Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,293 ml, 3,76 mmol) y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 50 minutos no quedaba material de partida, así que se lavó la mezcla con NaHCO₃ saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM (2 x 100 ml); los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir el producto en forma de una espuma de color pardo claro (1,05 g, 90% de pureza por LCMS).

10 [ES MS] m/z 297,9 (MH⁺).

(j) (1-[[[(1R)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil]-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de metanosulfonato de [(1S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metilo (1,05 g, 3,53 mmol) en CH₃CN seco (50 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón, se trató con piridina (0,343 ml, 4,24 mmol), seguida de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,884 g, 4,24 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1,5 h y luego a 90°C durante 3 h. La LCMS mostró ~25% de producto. Así que se añadieron 0,5 equiv. de piridina y 0,5 equiv. de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo y la reacción se calentó a 90°C durante una noche y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se había completado. Se evaporó el disolvente y se distribuyó el residuo entre NaHCO₃ saturado y MeOH al 20% en DCM (100 ml/100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MeOH al 20% en DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir 1,7 g del producto bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de MeOH al 0-5%/DCM para producir el producto en forma de una goma de color amarillo (0,57 g, 40,2%).

[ES MS] m/z 402 (MH⁺).

25 (k) (1R)-1-[[4-Amino-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Una solución de (1-[[[(1R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil]-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,57 g, 1,420 mmol) en cloroformo (7 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (7 ml). Precipitó un sólido, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Transcurridas 0,5 horas se añadió algo de MeOH para disolver la mayor parte del sólido, seguido de tolueno, y se eliminaron todos los disolventes para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo.

Se disolvió en MeOH (4 ml) y agua (1 ml) el dihidrocloruro bruto, y se aplicó a una columna SCX (10 g) (preacondicionada con 2 volúmenes de columna de MeOH). Después se eluyó la columna, por gravedad, usando (i) MeOH (2 x 50 ml) y (ii) amoniaco 0,5 M en MeOH (fracciones de 3 x 50 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 385 mg (90%) del compuesto del título.

35 [ES MS] m/z 302 (MH⁺).

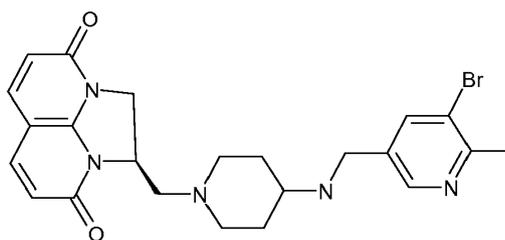
(1) Compuesto del título: (1R)-1-[[4-[[[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se agitó una solución de (1R)-1-[[4-amino-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (10,7 mg, 0,036 mmol) y 6-(trifluorometil)-3-piridinacetaldehído (6,22 mg, 0,036 mmol) en una mezcla de DCM (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (22,58 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se añadió más NaBH(OAc)₃ en varias porciones hasta que la LCMS no detectó material de partida. Se detuvo la reacción con NaHCO₃ al 10%, y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró.

El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía rápida utilizando Flashmaster II manual, un cartucho de 500 mg de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente. Se trituró con hexano el sólido obtenido, y se filtró con vacío para proporcionar 4 mg (8,69 μmol, 24,47%) de (1R)-1-[[4-[[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona en forma de un sólido de color pardo.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,67 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,09-4,96 (m, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,13 (dd, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,42 - 1,20 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH⁺).

Compuesto del Ejemplo 12: Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-[[4-[[[5-bromo-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona, siguiendo el Esquema de preparación (3)



ClH

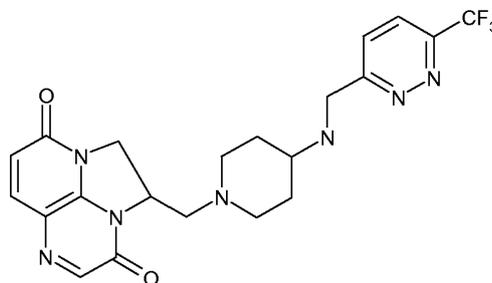
5 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una solución de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (véase su síntesis en el Ejemplo 1(j)) (66,1 mg, 0,220 mmol) y 5-bromo-6-metil-3-piridinacarbaldéhidó (véase su síntesis en la Preparación 7 más adelante) (44 mg, 0,172 mmol) en una mezcla de DCM (2,0 ml) y MeOH (0,1 ml). Después se añadió NaHB(OAC)_3 (140 mg, 0,661 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS y cuando se observó la conversión completa, se desactivó con NaHCO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró.

10 La purificación mediante cromatografía rápida con Flashmaster II, un cartucho de 2 g de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc y después DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 69,5 mg (0,14 mmol, 83%) del producto esperado en forma de base libre. Ésta se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 3 M en MeOH, 38 μl , 0,114 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente.

Se obtuvo hidrocloreto de (1R)-1-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (47 mg, 0,09 mmol, 80%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, DMSO-d_6): 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 6,12 (t, 2H), 5,01-4,89 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 2H), 2,89 (d ancho, 2H), 2,76 (t ancho, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,78 (t ancho, 2H), 1,35-1,09 (m, 2H). [ESMS] m/z 484 (MH^+)

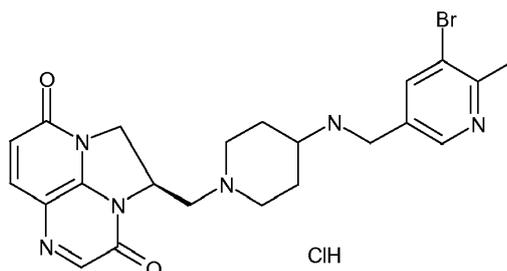
Compuesto del Ejemplo 17: Síntesis de 2-[[4-[(6-(trifluorometil)-3-piridazinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona, usando el esquema preparativo (1)



20 Una mezcla de 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para su síntesis, véase el Ejemplo 2(j)) (56,3 mg, 0,187 mmol), K_2CO_3 (34,4 mg, 0,249 mmol) y 3-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina (para su síntesis véase la Preparación 1 más abajo) (30 mg, 0,124 mmol) en CH_3CN (1 ml) y MeOH (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La LCMS indicó presencia de derivado de amina. Se añadió un exceso de 3-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se separó por filtración y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II y mezclas de DCM y MeOH como eluyente proporcionó 2-[[4-[(6-(trifluorometil)-3-piridazinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (17 mg, 30%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,84-7,75 (m, 4H), 6,39 (d, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,16 (dd, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H). [ES MS] m/z 462 (MH^+).

Compuesto del Ejemplo 51: Síntesis de hidrocloreto de (2R)-2-[[4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona, usando el Esquema preparativo (1)

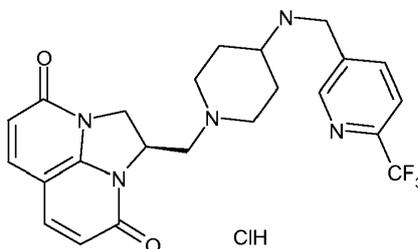


5 Se agitó a temperatura ambiente, durante una noche, una solución de (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para su síntesis, véase el Ejemplo 2(j)) (187 mg, 0,622 mmol) y 5-bromo-6-metil-3-piridinacetaldehído (para su síntesis, véase la Preparación 7 más adelante) (97 mg, 0,485 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y MeOH (0,1 ml). Después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (396 mg, 1,867 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS y cuando se observó la conversión completa, se desactivó con NaHCO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró.

10 La purificación mediante cromatografía rápida ("flash") utilizando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 140 mg (0,288 mmol, 60%) del producto esperado en forma de base libre. Ésta se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 3 M en MeOH, 0,071 ml, 0,213 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. Se obtuvo hidrocloreto de (2R)-2-[[4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (95 mg, 0,173 mmol, 81%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CD_3OD): 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H). [ES MS] m/z 485 (MH^+).

Compuesto del Ejemplo 59: Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-[[4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona, usando el Esquema preparativo (3)



20 Se agitó a temperatura ambiente una solución de (1R)-1-[[4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para su síntesis, véase el Ejemplo 1(j)) (400 mg, 1,33 mmol) y 6-(trifluorometil)-3-piridinacetaldehído (233 mg, 1,33 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y MeOH (5 ml) durante 2 h. Se añadió luego $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,7g, 7,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS. Se añadieron más aldehído (47 mg, 0,27 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (421 mg, 1,98 mmol) y cuando se observó la conversión completa, se inactivó con NaHCO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía rápida utilizando Flashmaster, un cartucho de gel de sílice de 70 g y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 463 mg (75%) del producto esperado en forma de la base libre. Ésta se disolvió en MeOH (50 ml). Se añadió gota a gota HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 0,25 ml, 1 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente.

25 Se obtuvo hidrocloreto de (1R)-1-[[4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (238 mg, 0,480 mmol, 36%) en forma de un sólido beis.

35 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, DMSO-d_6): 10,21 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 2H), 6,22 (d, 2H), 5,40 (s ancho, 1H), 4,50-4,36 (m, 4H), 3,80-3,66 (m, 5H), 3,17 (s ancho, 2H), 2,17 (s ancho, 4H). [ES MS] m/z 460 (MH^+).

Compuesto del Ejemplo 60: Síntesis de (1R)-1-[[4-[(5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona

40 Una mezcla de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 1 etapa (j)): 70,5 mg, 0,235 mmol), 5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacetaldehído (Preparación 12: 37 mg, 0,196 mmol) y sulfato de magnesio (anhidro) (58,9 mg, 0,489 mmol) en DCM (7 ml) se agitó durante una noche a

RT. La LCMS del producto bruto indicó presencia de imina y ausencia de material de partida. El Rt del compuesto deseado era 2,59 [M+H]⁺ 472,2. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,587 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La LCMS indicó presencia de imina así que se añadió 1 eq. de triacetoxiborohidruro de sodio (41,5 mg, 0,196 mmol). Se añadió solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a la fase orgánica hasta que se alcanzó pH 9. La fase orgánica se extrajo con DCM y se aisló, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Flash-Master sobre un cartucho de 2 g de gel de sílice usando DCM/5 % de MeOH para obtener tres lotes (9,3 mg). La H-NMR fue consecuente con el compuesto deseado, y el LC-MS fue consecuente con el compuesto deseado [M+H]⁺ 474, Rt = 1,81, pureza 95%.

Compuesto del Ejemplo 71: Síntesis de acetato de (2-cloro-4-[[1-((1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil)-4-piperidinil]amino]metil]fenil)metilo (última etapa).

Este ejemplo ilustra el uso de un compuesto de fórmula (IIB) en donde W es un resto bomometilo.

(1R)-1-[[4-amino-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 1 etapa 1(j)): 34 mg, 0,113 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadieron acetato de [4-(bromometil)-2-clorofenil]metilo (34,6 mg, 0,125 mmol), carbonato de potasio (31,3 mg, 0,226 mmol) y yoduro de sodio (0,848 mg, 5,66 μmol) dejando discurrir la reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente la LCMS indicó el final de la reacción y el disolvente se separó a vacío. El producto bruto resultante se disolvió en DCM y se lavó varias veces con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y la materia volátil se separó a vacío. La purificación se llevó a cabo por flash master II, Si II 2g, DCM-MeOH (0-20%) para obtener 10 mg del compuesto final como un sólido amarillo.

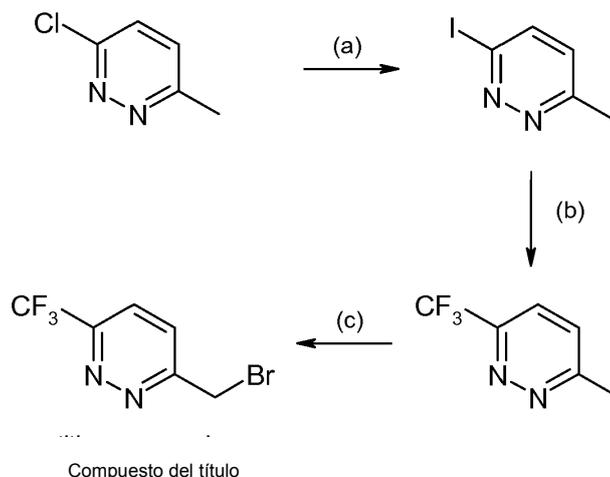
Compuesto del Ejemplo 75: Síntesis de hidrocloreto de (2R)-2-[[4-((5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil)amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona.

A una solución de (2R)-2-[[4-((5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil)amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (compuesto del Ejemplo 6080 mg, 0,169 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C, se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,042 mL, 0,169 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después el disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se dispersó en hexano/DCM. El sólido precipitado se aisló por filtración a vacío y se lavó con DCM y hexano para obtener 42 mg de sólido beige. Los datos de H-NMR concordaban con el producto deseado. Los datos de LC-MS concordaban con el producto deseado [M+H]⁺ 475, Rt = 2,58 pureza 95%.

En la Tabla 1 se indica la fuente del compuesto de Fórmula IIB utilizado en la preparación de los Compuestos de Ejemplo. En los casos en los que éstos no sean compuestos conocidos, su preparación se describe más adelante. Los otros Compuestos de Ejemplo antes indicados se habían preparado utilizando un proceso análogo con pequeñas modificaciones, y se aislaron en forma del compuesto progenitor o en forma del hidrocloreto.

A continuación se expone la preparación de diversos compuestos de Fórmula IIB empleados en la preparación de los Ejemplos que se han indicado.

Preparación 1 3-(Bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina (utilizada para preparar los Ejemplos 17 y 18).



(a) 3-Yodo-6-metilpiridazina

A una solución de 3-cloro-6-metilpiridazina (500 mg) en HI (3 ml) se le añadió NaI (782 mg). La reacción se calentó a 40 °C durante 4 h y a 70 °C durante una noche. Se filtró el precipitado amarillo. Los líquidos madre se convirtieron a una base usando NaOH sólido, se extrajeron con DCM, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc/hexano como el eluyente para dar 171,7

mg (20%) del compuesto del título como un sólido blanco prácticamente puro por HPLC. El precipitado amarillo se convirtió a una base usando la misma fase acuosa, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, para dar 579,1 mg (68%) del compuesto del título puro como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,74 (1H, d), 7,02 (1H, d), 2,66 (3H, s). [ES MS] m/z 221 (MH^+).

5 (b) 3-Metil-6-(trifluorometil)piridazina

Se calentó una mezcla de CuI (263 mg) y KF (80 mg) a vacío durante 30 minutos hasta que se observó un color verdoso. El sistema se llenó con N_2 y se añadieron posteriormente una solución de 3-yodo-6-metilpiridazina (300 mg) en DMF (1,25 ml) y N-metilpirrolidinona (1,25 ml) seguida de trimetil(trifluorometil)silano (185 μl). Se observó un color marrón oscuro. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, la reacción no se había completado. Se añadieron CuI (263 mg), KF (80 mg) y CF_3TMS (185 μl) y se siguió agitando durante una noche. Se añadieron CuI (135 mg), KF (40 mg) y CF_3TMS (90 μl) adicionales y después de un día más a temperatura ambiente, prácticamente no se observaba material de partida. Se añadieron amoníaco acuoso y TBME, y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con TBME. Se combinaron los extractos orgánicos, y posteriormente se lavaron con amoníaco acuoso, con HCl 1 M, con NaHCO_3 saturado y con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 70 mg (35%) del compuesto del título.

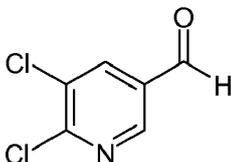
$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,72 (1H, d), 7,53 (1H, d), 2,85 (3H, s). [ES MS] m/z 163 (MH^+).

(c) Compuesto del título: 3-(Bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina

Se calentó una mezcla de 3-metil-6-(trifluorometil)piridazina (70 mg), N-bromosuccinimida (84 mg), azobisisobutironitrilo (14,1 mg) y CCl_4 (3 ml) a reflujo durante 2 días. Se evaporó el disolvente a sequedad con vacío. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AIT, Flashsmart BP-SUP, 20-40 μm) el residuo obtenido, usando una mezcla de EtOAc /hexano como eluyente, para dar 14 mg (14%) del compuesto del título junto con 15,3 mg (11%) del derivado dibromado.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,90 (1H, d), 7,86 (1H, d), 4,83 (2H, s). [ES MS] m/z 241 y 243 (MH^+).

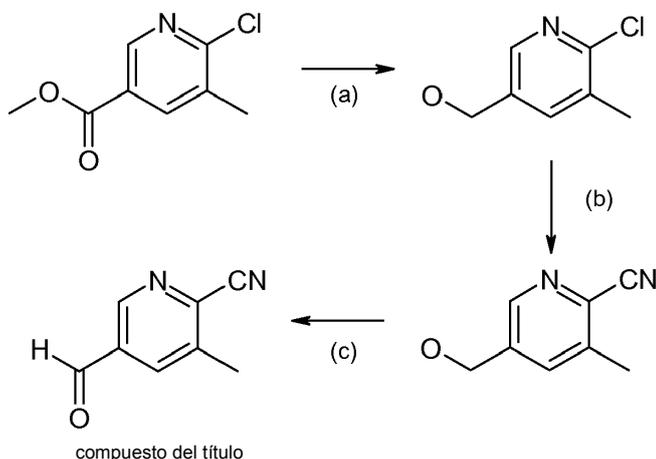
Preparación 2 5,6-Dicloro-3-piridinacarbaldéido (Utilizado para preparar el Ejemplo 15)



A una solución de (5,6-dicloro-3-piridinil)metanol (200 mg) en DCM, se le añadieron tamiz molecular (3Å) (55 mg) y 4-metil-morfolina-N-óxido (198 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió perrutenato(VII) de tetra-n-propilamonio (38 mg) y se agitó durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción, y se evaporó el disolvente a sequedad con vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexano/ EtOAc como eluyente, para dar 44 mg (22%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Preparación 3 5-Formil-3-metil-2-piridinacarbonitrilo (Utilizado para preparar el Ejemplo 32)



(a) (6-cloro-5-metil-3-piridinil)metanol

A una solución de 6-cloro-5-metil-3-piridinacarboxilato de metilo (84 mg, 0,453 mmol) en DCM (2 ml), se añadió gota a gota, bajo N₂ a -78°C, DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 0,905 ml, 1,358 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de 18 h, la TLC no mostró material de partida.

La reacción se desactivó mediante la adición de solución saturada de tartrato de sodio-potasio, se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para proporcionar (6-cloro-5-metil-3-piridinil)metanol (63 mg, 0,400 mmol, rendimiento de 88 %), lo suficientemente puro para ser utilizado en la etapa siguiente.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,17 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

(b) 5-(Hidroximetil)-3-metil-2-piridinacarbonitrilo

Se añadió CuCN (54,3 mg, 0,607 mmol) a una solución de (6-cloro-5-metil-3-piridinil)metanol (47,8 mg, 0,303 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 35 min. La conversión completa se observó mediante HPLC. Se añadieron TBME y NH₃ al 28%. La extracción, el secado (MgSO₄), la filtración y la eliminación del disolvente proporcionaron 5-(hidroximetil)-3-metil-2-piridinacarbonitrilo (28,2 mg, 0,190 mmol, rendimiento del 62,8%), lo suficientemente puro para ser utilizado en la siguiente etapa.

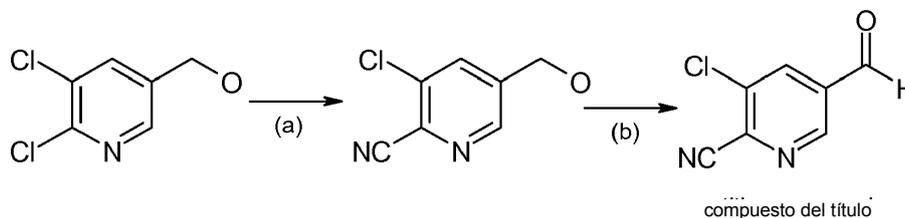
¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

(c) Compuesto del título: 5-Formil-3-metil-2-piridinacarbonitrilo

Se añadió MnO₂ (165 mg, 1,903 mmol) a una solución de 5-(hidroximetil)-3-metil-2-piridinacarbonitrilo (28,2 mg, 0,190 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a esa temperatura durante una noche. La LCMS mostró que había desaparecido el material de partida. Se separaron por filtración los sólidos, y se evaporó el disolvente. Se obtuvo 5-formil-3-metil-2-piridinacarbonitrilo (20,2 mg) impuro. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación previa.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

Preparación 4. 3-Cloro-5-formil-2-piridinacarbonitrilo (utilizado para preparar el Ejemplo 49)



(a) 3-Cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinacarbonitrilo.

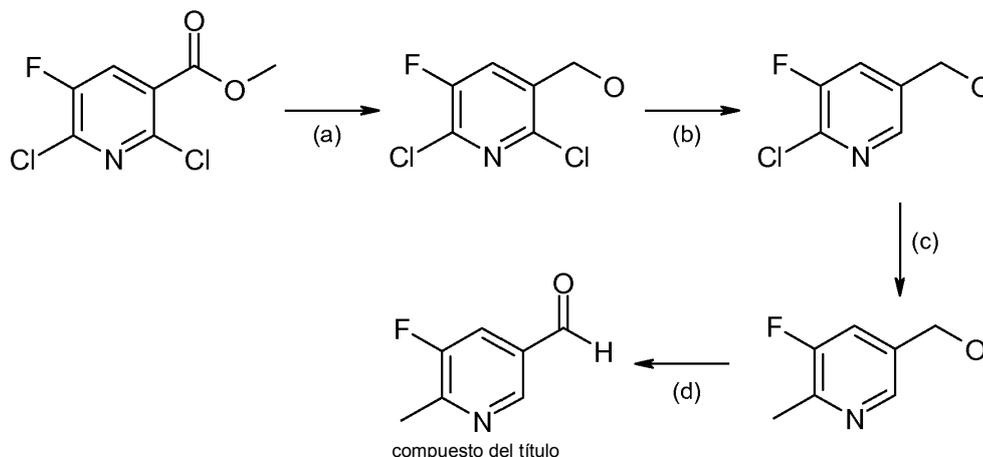
Se añadieron Zn(CN)₂ (64,3 mg, 0,548 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0,073 mmol) a una solución de 5,6-dicloro-3-piridinametanol (130 mg, 0,730 mmol) en N,N-DMF anhidra (1,5 ml) bajo N₂, y se calentó la mezcla a 95°C durante una noche. Por HPLC se observó una baja conversión. Tras calentar a reflujo durante 2 horas, la conversión no había aumentado, por lo que se añadió Pd(PPh₃)₄ adicional (84 mg, 0,073 mmol). Dos horas más a reflujo proporcionaron una conversión completa. Se añadieron TBME y Na₂CO₃ al 10%. La extracción, el secado (MgSO₄), la filtración, y la eliminación del disolvente proporcionaron el producto bruto. La purificación por cromatografía rápida mediante Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice esférica, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinacarbonitrilo (34,6 mg, 0,205 mmol, rendimiento 28%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,57 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), [ES MS] m/z 169 (MH⁺).

(b) Compuesto del título: 3-Cloro-5-formil-2-piridinacarbonitrilo

Se añadió CrO₂ (Magtrieve) (335 mg, 3,99 mmol) a una solución de 3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinacarbonitrilo (33,6 mg, 0,199 mmol) en DCM (2,5 ml), y se agitó la mezcla a 40°C. La CCF (5% de MeOH en DCM) al cabo de 3 horas mostró algo de material de partida. Se calentó a 40°C durante una noche, y se observó por TLC una conversión completa. Se separaron por filtración los sólidos y se evaporó el disolvente, lo que proporcionó 3-cloro-5-formil-2-piridinacarbonitrilo (19,7 mg, 0,118 mmol, rendimiento de 59%) en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,19 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,32 (s, 1H),

Preparación 5. 5-Fluoro-6-metil-3-piridinacetaldehído (utilizado para preparar el Ejemplo 52).



(a) (2,6-Dicloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol

5 A una solución de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridinacetaldehído de metilo (3 g, 13,39 mmol) en DCM (12 ml), a 0°C, bajo N₂ se le añadió gota a gota DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 19,20 ml, 28,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 horas. La CCF (DCM) mostró que quedaba algo de material de partida. Luego se añadió más DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 10 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 20 horas. Se diluyó con MeOH la mezcla de reacción, y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo con solución 1N de HCl, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 1,5 g (53%) del compuesto del título.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,77 (d, 1H), 4,77 (s ancho, 2H).

(b) (6-Cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol

15 A una solución de (2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol (4,4 g, 22,45 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron Et₃N (3,42 ml, 24,69 mmol), ácido fórmico (0,947 ml, 24,69 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,297 g, 1,122 mmol). Después se calentó la mezcla a 110°C durante 6 horas en un tubo para presión. Se diluyó el bruto con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron con H₂O y NaCl saturado las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía rápida empleando Flashmaster II, un cartucho de 70 g de gel de sílice esférica, y DCM/MeOH 98:2 como eluyente para proporcionar 2,0 g (41%) del compuesto del título, lo suficientemente puro como para ser usado en la siguiente etapa.

20 ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,18 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 4,78 (s ancho, 2H), 1,93 (s ancho, 1H). [ES MS] m/z 162 (MH⁺).

(c) (5-Fluoro-6-metil-3-piridinil)metanol

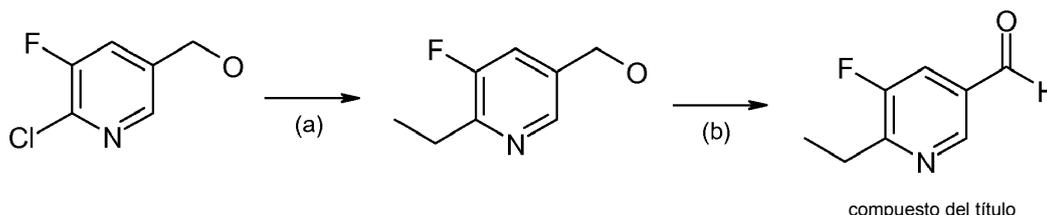
25 A una solución de (6-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol (1,3 g, 8,05 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió K₂CO₃ (3,34 g, 24,14 mmol), trimetilboroxina (1,125 ml, 8,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,465 g, 0,402 mmol). Después se calentó la mezcla a 110°C durante 20 horas en un tubo para presión. Se desactivó con H₂O la mezcla resultante, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida utilizando Flashmaster II, un cartucho de 25 g de gel de sílice esférica, y DCM/MeOH 98:2 como eluyente, para proporcionar 560 mg del compuesto del título junto con Ph₃PO. Éste se lavó nuevamente con agua y se extrajo con EtOAc para eliminar Ph₃PO. Se secó sobre MgSO₄ la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 468 mg (39%) del compuesto del título, suficientemente puro para utilizarlo en la siguiente etapa. ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,27 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 4,74 (s ancho, 2H), 2,49 (s, 3H). [ES MS] m/z 142 (MH⁺).

(d) Compuesto del título: 5-Fluoro-6-metil-3-piridinacetaldehído

35 Se añadió CrO₂ (Magtrieve) (4,2 g, 49,7 mmol) a una solución de (5-fluoro-6-metil-3-piridinil)metanol (468 mg, 3,32 mmol) en DCM (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 4 horas. La CCF (5% de MeOH en DCM) mostró que quedaba algo de material de partida. Se añadió un exceso de CrO₂ (Magtrieve) (2,8 g, 33,3 mmol). Se agitó la mezcla a 35°C durante 48 horas. Se separaron por filtración los sólidos, y se evaporó el disolvente para proporcionar 144 mg (28 %) del compuesto del título.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,32 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H). [ES MS] m/z 140 (MH⁺).

Preparación 6. 6-Etil-5-fluoro-3-piridinacetaldehído (utilizado para preparar el Ejemplo 54)



(a) (6-Etil-5-fluoro-3-piridinil)metanol

5 A una solución de (6-cloro-5-fluoro-3-piridinil)metanol (300 mg, 1,857 mmol) (véase la Preparación 5(b) anterior), K_2CO_3 (770 mg, 5,57 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (136 mg, 0,186 mmol) en THF (6 ml), se le añadió dietilcinc (3,71 ml, 3,71 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 6 horas en un tubo para presión. La mezcla resultante se desactivó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida utilizando Flashmaster II, un cartucho de 10 g de gel de sílice esférica BP-SUP 20-40 μ , y mezcla DCM/MeOH 98:2 como eluyente, para proporcionar 116 mg del compuesto deseado, en forma de un sólido amarillo.

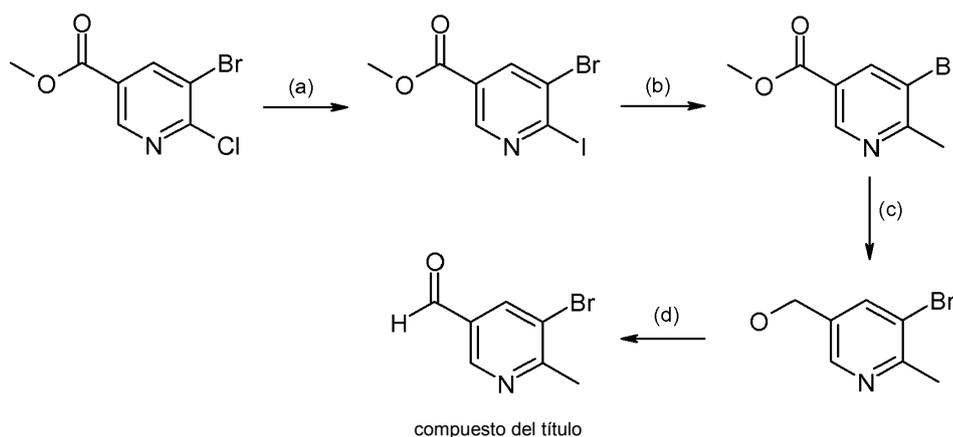
10 1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 8,30 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,76 (q, 2H), 2,12 (s ancho, 1H), 1,28 (t, 3H). [ES MS] m/z 156 (MH^+).

(b) Compuesto del título: 6-Etil-5-fluoro-3-piridinacetaldehído

15 Se añadió CrO_2 (Magtrieve) (796 mg, 9,48 mmol) a una solución de (6-etil-5-fluoro-3-piridinil)metanol (98 mg, 0,632 mmol) en DCM (5 ml), y se agitó la mezcla a 40°C durante 6 horas. La CCF (10% de DCM en MeOH) mostró que quedaba material de partida. Se añadió un exceso de CrO_2 (Magtrieve) (530 mg, 6,32 mmol). Tras agitar durante 12 horas, la CCF mostró que la reacción se había completado. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 57,4 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20 1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 10,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 3,21 (q, 2H), 1,35 (t, 3H). [ES MS] m/z 154 (MH^+).

Preparación 7. 5-Bromo-6-metil-3-piridinacetaldehído (utilizado para preparar los Ejemplos 12, 51 y 55)



25 (a) 5-Bromo-6-yodo-3-piridinacarboxilato de metilo

A una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxilato de metilo (1 g, 3,99 mmol) en propionitrilo (30 ml) se añadió yodotrimetilsilano (0,689 ml, 3,99 mmol) y después yoduro sódico (1,795 g, 11,98 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente, y el sólido obtenido se disolvió en H_2O . Se ajustó el pH a un valor básico con NaOH 2M, y se añadió DCM. Se extrajo la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 1,2 g (79%) del compuesto deseado, en forma de un sólido amarillo.

30 1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 8,84 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,96 (s, 3H),

(b) 5-Bromo-6-metil-3-piridinacarboxilato de metilo

Método A

5 A una mezcla de 5-bromo-6-yodo-3-piridinacarboxilato de metilo (232 mg, 0,679 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (39,2 mg, 0,034 mmol), y K_2CO_3 (281 mg, 2,036 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió, bajo N_2 , trimetilboroxina (0,095 ml, 0,679 mmol). Se calentó a $110^\circ C$ la mezcla de reacción, y se añadió en varias porciones más tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), hasta que ya no se detectaba por HPLC material de partida. Se diluyó con agua la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El bruto de reacción se purificó mediante cromatografía rápida empleando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 48%) como un sólido amarillo.

1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 9,01 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). [ES MS] m/z 230 (MH^+).

Método B

15 A una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxilato de metilo (400 mg, 1,597 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (185 mg, 0,160 mmol) y K_2CO_3 (331 mg, 2,395 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió, bajo argón, trimetilboroxina (0,446 ml, 3,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $110^\circ C$ durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a través de una capa de sílice y se concentró para dar 176 mg del material bruto. La purificación mediante cromatografía rápida utilizando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice esférica, y mezclas de hexano y DCM como eluyente, proporcionó 76 mg de compuesto deseado y 84 mg de 6-cloro-5-metil-3-piridinacarboxilato de metilo como subproducto.

20 [ES MS] m/z 230 (MH^+).

(c) (5-Bromo-6-metil-3-piridinil)metanol

25 A una solución de 5-bromo-6-metil-3-piridinacarboxilato de metilo (76 mg, 0,330 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió gota a gota, bajo N_2 a $-78^\circ C$, DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 0,661 ml, 0,991 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. A esta solución se le añadió solución de NaK-tartrato saturado acuoso seguida de DCM. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró para proporcionar 56 mg de 5-bromo-6-metil-3-piridinil)metanol (56 mg, 84%) suficientemente puro para ser empleado en la siguiente etapa.

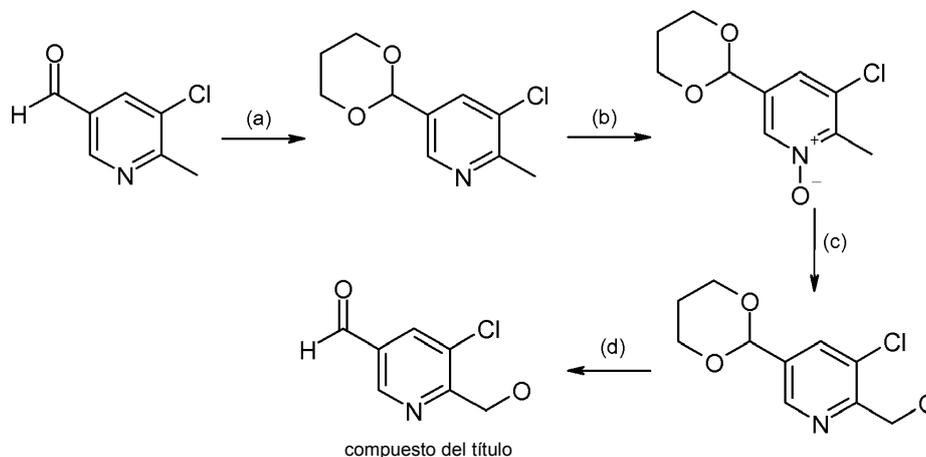
1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 8,45 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

(d) Compuesto del título: 5-Bromo-6-metil-3-piridinacarbaldéido

30 A una disolución de (5-bromo-6-metil-3-piridinil)metanol (56 mg, 0,277 mmol) en DCM (2 ml), se añadió MnO_2 (193 mg, 2,217 mmol). Tras agitar durante una noche, se añadió un exceso de MnO_2 (120 mg, 1,386 mmol) y después se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para proporcionar 30 mg de compuesto del título, suficientemente puro para ser empleado en la siguiente etapa.

1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 10,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

35 Preparación 8. 5-Cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinacarbaldéido (utilizado para preparar el Ejemplo 56).



(a) 3-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina

Se añadió ácido p-toluenosulfónico (5,53 mg, 0,032 mmol) a una mezcla de 5-cloro-6-metil-3-piridinacetaldehído (véase su síntesis en la publicación WO20006/137485 A1, Ejemplo 256) (250 mg, 1,607 mmol), etilenglicol (179 μ l, 3,21 mmol) y tolueno (8 ml), y se calentó la mezcla a reflujo mientras se eliminaba azeotrópicamente agua (Dean-Stark). Se controló el avance mediante TLC (50% de hexano en EtOAc) y HPLC. Se añadieron más etilenglicol (180 μ l) y TsOH (3 mg), y al cabo de 46 horas se observó mediante HPLC la conversión completa. Se añadieron Na_2CO_3 al 10% y EtOAc. La extracción, el secado (MgSO_4) y la filtración proporcionaron 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (274,3 mg, rendimiento del 86%), lo suficientemente pura para ser utilizada en la siguiente etapa.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,46 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,16-4,02 (s, 4H), 2,65 (s, 3H). [ES MS] m/z 200 (MH^+).

(b) 1-Óxido de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina

Se añadió m-CPBA (626 mg, 2,72 mmol) a una suspensión de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (271,4 mg, 1,359 mmol) y NaHCO_3 (343 mg, 4,08 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 21 horas, el análisis por HPLC mostró una conversión completa. Se añadieron DCM y NaOH 1M. Se extrajo, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, proporcionando 1-óxido de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (228 mg, 1,057 mmol, rendimiento 78%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, suficientemente puro para ser empleado en la etapa siguiente.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,33 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,64 (s, 3H). [ES MS] m/z 216 (MH^+).

(c) [3-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridinil]metanol

Se añadió anhídrido trifluoroacético (231 μ l, 1,635 mmol) a una solución de 1-óxido de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (225 mg, 1,043 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C , y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se observó la conversión completa por HPLC. Se añadió MeOH (0,5 ml, 12,36 mmol) y, después de agitar durante 10 minutos, se añadieron DCM y solución de Na_2CO_3 al 10%. La extracción, el secado (MgSO_4) y la filtración proporcionaron 223,2 mg de material bruto. La purificación por cromatografía rápida mediante Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice esférica, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó [3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridinil]metanol (142,7 mg, 63%) en forma de un aceite amarillo.

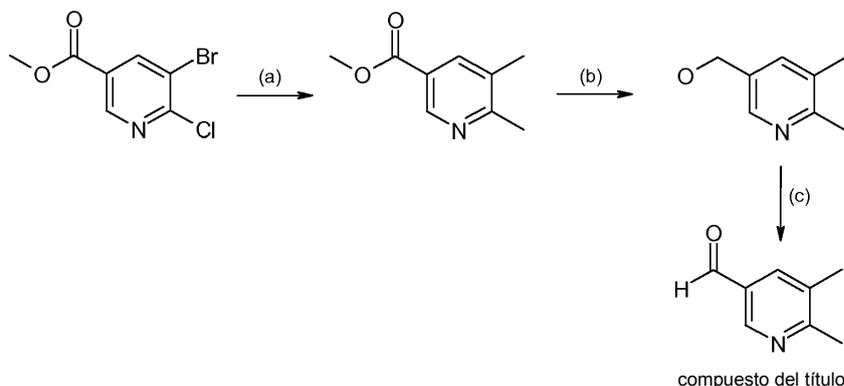
$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 4H). [ES MS] m/z 216 (MH^+).

(d) Compuesto del título: 5-Cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinacetaldehído

Se añadió ácido oxálico (415 mg, 3,29 mmol) a una mezcla de [3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridinil]metanol (142 mg, 0,659 mmol), acetona (7,5 ml) y agua (7,5 ml) a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo. Al cabo de 2,5 horas, el análisis por HPLC indicó la conversión completa. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se basificó con NaOH 1M, se extrajo con TBME, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 139 mg de material bruto. La purificación mediante cromatografía rápida, usando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente proporcionó producto impuro. La repurificación mediante cromatografía rápida manual, empleando un cartucho de 1 gramo de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinacetaldehído (11,3 mg, rendimiento 10%) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,90 (s, 2H). [ES MS] m/z 172 (MH^+).

Preparación 9. 5,6-Dimetil-3-piridinacetaldehído (utilizado para preparar los Ejemplos 13 y 14).



(a) 5,6-Dimetil-3-piridinacarboxilato de metilo

A una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxilato de metilo (595 mg, 2,375 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (275 mg, 0,238 mmol) y K_2CO_3 (492 mg, 3,56 mmol) en dioxano (6,5 ml), se añadió, bajo argón, trimetilboroxina (1,328 ml, 9,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a través de una capa de sílice y se concentró para dar 857 mg del material bruto. La purificación mediante cromatografía rápida, utilizando Flashmaster II, un cartucho de 20 g de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente, proporcionó 276 mg del compuesto deseado.

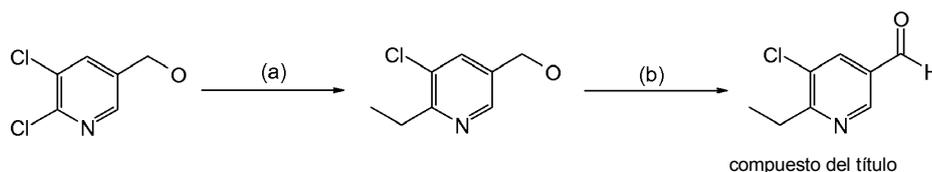
(b) (5,6-Dimetil-3-piridinil)metanol

A una solución de 5,6-dimetil-3-piridinacarboxilato de metilo (276 mg, 1,671 mmol) en DCM (6 ml), se añadió gota a gota, bajo N_2 a -78°C, DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 3,34 ml, 5,01 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. A esta solución se le añadió solución de NaK-tartrato saturado acuoso seguida de DCM. Se separó la fase orgánica, se secó, y se concentró, para proporcionar 175 mg de material bruto. La purificación mediante cromatografía rápida, utilizando Flashmaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente, proporcionó 105 mg del compuesto deseado.

(c) Compuesto del título: 5,6-Dimetil-3-piridinacetaldehído

A una solución de (5,6-dimetil-3-piridinil)metanol (105 mg, 0,765 mmol) en DCM (4 ml), se añadió MnO_2 (532 mg, 6,12 mmol). Tras agitar durante una noche, se añadió un exceso de MnO_2 (333 mg, 3,83 mmol) y después se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para proporcionar 51 mg del compuesto del título. 1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 10,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Preparación 10 5-Cloro-6-etil-3-piridinacetaldehído (utilizado para preparar el Ejemplo 58).



(a) (5-Cloro-6-etil-3-piridinil)metanol

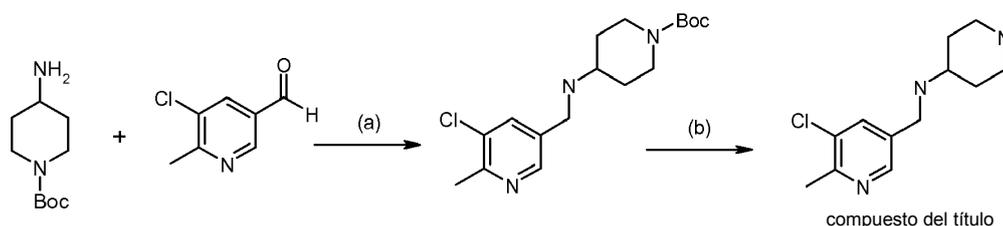
A una solución de (5,6-dicloro-3-piridinil)metanol (500 mg, 2,81 mmol), K_2CO_3 (1165 mg, 8,43 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (206 mg, 0,281 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (17 ml), se añadió dietilcinc (5,67 ml, 5,67 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 16 horas en un tubo para presión. Se desactivó la mezcla resultante mediante la adición de HCl acuoso hasta pH 7, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida empleando Flashmaster II, un cartucho de gel de sílice esférica BP-SUP 20-40 μ , y mezclas de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 103 mg de compuesto deseado. 1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,94 (q, 2H), 2,49 (s ancho, 1H), 1,27 (t, 3H). [ES MS] m/z 172 (MH^+).

(b) Compuesto del título: 5-Cloro-6-etil-3-piridinacetaldehído

Se añadió MnO_2 (620 mg, 7,13 mmol) a una solución de (5-cloro-6-etil-3-piridinil)metanol (103 mg, 0,600 mmol) en DCM (4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC (10% de DCM en MeOH) mostró que quedaba material de partida. Se añadió un exceso de MnO_2 (261 mg, 3,00 mmol). Tras agitar durante 3 horas, la reacción se había completado. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

1H -NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 10,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,15 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

Preparación d 11 N-[(5-Cloro-6-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinamina (utilizada para preparar el compuesto del Ejemplo 2 mediante el Esquema 4)



(a) 4-[[[(5-Cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Se agitó una solución de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,19 g, 55,9 mmol), 5-cloro-6-metil-3-piridinacetaldehído (para su síntesis, véase el documento WO2006/137485 A1 Ejemplo 256) (7,82 g, 50,3 mmol) y Na_2SO_4 (8,73 g, 61,5 mmol) en DCE (200 ml) a 90°C durante 4,5 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (35,5 g, 168 mmol) en porciones durante 7 h hasta que el análisis LCMS no detectó imina. Se añadió NaHCO_3 al 10% y la fase orgánica se extrajo dos veces con DCM, se lavó con salmuera, se secó (10) (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-[[[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (18,7 g, 94%) en forma de un aceite amarillo.

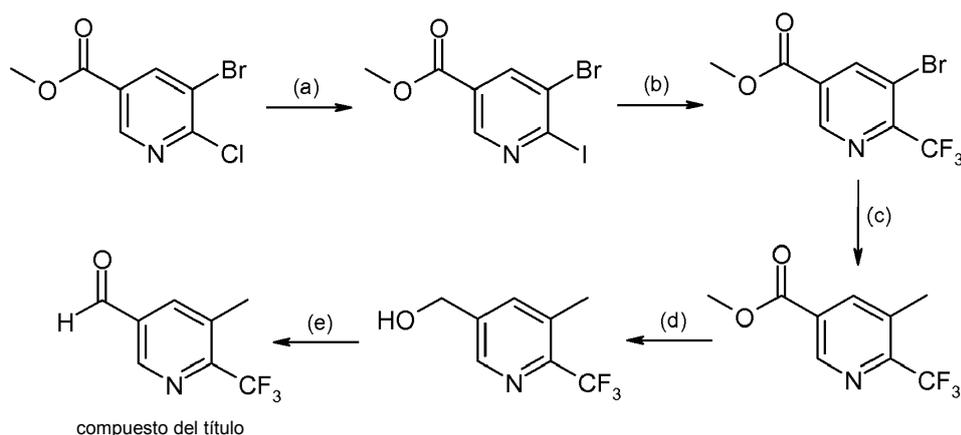
$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,30 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,01 (s ancho, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,83 (d ancho, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,20 (m, 2H). [ES MS] m/z 340 (MH^+).

(b) Compuesto del título: N-[(5-Cloro-6-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinamina

- 15 Se trató una solución de 4-[[[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (65,58 g, 193 mmol) en DCM (800 ml) a 0°C , con HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 386 ml, 1544 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión blanca resultante se filtró, se lavó con DCM y hexano, y se secó para obtener dihidrocloruro de N-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinamina (62,3 g) en forma de un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en DCM/MeOH al 5% (800 ml) y se añadió NaOH 2N (500 ml) hasta pH 20 13,8. Se extrajo la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM/MeOH al 10% (650 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar N-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinamina (44,82 g, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,31 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,13 (dt, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H). [ES MS] m/z 240 (MH^+).

- 25 Preparación 12 5-Metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacetaldehído (Usado para preparar los Ejemplos 60 y 75)



(a) 5-Bromo-6-yodo-3-piridinacarboxilato de metilo

- A una solución de metil 5-bromo-6-cloro-3-piridinacetaldehído (4500 mg, 17,97 mmol) en HI (30 ml) se añadió NaI (3501 mg, 23,36 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C y el sólido precipitado se aisló por filtración y se lavó con 15 ml de MeOH. El sólido obtenido se suspendió en 25 ml de agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 6N (1,5 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y una vez con DCM/MeOH (5%). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . La materia volátil se separó a vacío para dar 2,505 g (40%) del compuesto deseado como un sólido blanco. La solución de HI y MeOH se disolvió en agua y pH se ajustó a 9 con NaOH 6N. La fase orgánica se extrajo dos veces con DCM y una vez con DCM/MeOH (5%). Las capas

orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . La materia volátil se separó a vacío para dar una cantidad adicional del compuesto deseado (649 mg, 10%) como un sólido beige.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,85 (1H, s), 8,37 (1H, s), 3,97 (3H, s).

(b) 5-Bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo

5 A una solución de 5-bromo-6-yodo-3-piridinacarboxilato de metilo (3140 mg, 9,18 mmol) y CuI (2274 mg, 11,94 mmol) en DMF seca (25 ml) agitada en atmósfera de Ar , se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (5,84 ml, 45,9 mmol) y hexametilfosforamida (7,99 ml, 45,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un tubo a presión durante una noche. Los datos de HPLC indicaron presencia de material de partida, y se añadió más CuI hasta que no se detectó material de partida por HPLC. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en NH_4Cl 1N y EtOAc . La capa orgánica se separó, se lavó con NH_4Cl y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea usando un cartucho con 50 g de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo (1,8 g, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 9,18 (1H, s), 8,66 (1H, s), 4,02 (3H, s).

15 (c) 5-Metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo

A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo (1173 mg, 4,13 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) agitada en atmósfera de N_2 se añadió K_2CO_3 (1712 mg, 12,39 mmol), trimetilboroxina (0,866 ml, 6,19 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (239 mg, 0,206 mmol). La mezcla de reacción se agitó calentando a reflujo durante 24 h. Los datos de HPLC indicaron presencia de material de partida, y se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) hasta que no se detectó material de partida por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea usando un cartucho con 40 g de gel de sílice Marck, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo (304 mg, 32%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 9,08 (1H, s), 8,27 (1H, s), 4,00 (3H, s), 2,57 (3H, s).

(d) [5-Metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol

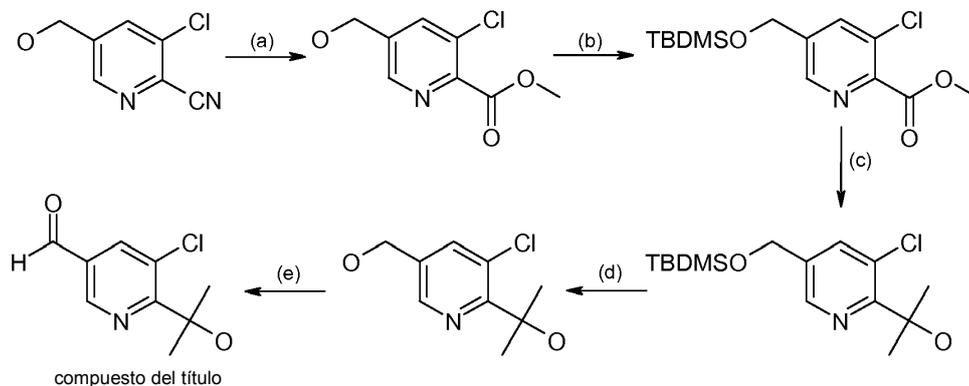
30 A una solución de 5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxilato de metilo (552 mg, 2,52 mmol) en DCM (30 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 0°C se añadió una solución de DIBAL-H (solución 1,5 M tolueno, 5,04 ml, 7,56 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una solución 1N de HCl y se extrajo dos veces con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea usando un cartucho con 10 g de gel de sílice, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente proporcionó [5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol (297 mg, 54%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,48 (1H, s), 7,70 (1H, s), 4,81 (2H, s), 2,53 (3H, s).

(e) Compuesto del título: 5-Metil-6-(trifluorometil)-3-piridincarbaldéhid

40 A una solución de [5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol (152 mg, 0,795 mmol) en DCM (10 mL) se añadió CrO_2 (Magtrieve) (1336 mg, 15,90 mmol). La suspensión se calentó a 40°C en un tubo a presión durante una noche. La suspensión se filtró sobre una membrana de nailon $0,45\ \mu\text{m}$ y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó para dar 120 mg (80%) de compuesto del título suficientemente puro para usarse en la etapa siguiente. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,19 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,14 (1H, s), 2,62 (3H, s).

Preparación 13 5-Cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridincarbaldéido (usado para preparar el Ejemplo 62)



(a) 3-Cloro-5-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de metilo

5 Se burbujeó HCl (gas) a través de una solución de 3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridincarbonitrilo (para su síntesis véase la Preparación 4(a)) (400 mg, 2,373 mmol) en MeOH (25 mL) en un baño de hielo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. Se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución durante unos minutos. La mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. Los datos de HPLC indicaron la presencia de material de partida y compuesto deseado. Se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución durante unos minutos. La mezcla se mantuvo a reflujo durante dos días. La mezcla se concentró a vacío y se disolvió con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (332,6 mg, 66%) como brown oil pure enough to be used in la etapa siguiente.

[ES MS] m/z 202 (MH⁺).

(b) 3-Cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-piridincarboxilato de metilo

15 Una solución de 3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridincarboxilato de metilo (332,6 mg, 1,650 mmol), Et₃N (0,345 ml, 2,475 mmol), y cloruro de terc-butildimetilsililo (261 mg, 1,732 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3h. El producto bruto se diluyó con TBME (40 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sat NH₄Cl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (488 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

20 [ES MS] m/z 316 (MH⁺).

(c) 2-[3-Cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-piridinil]-2-propanol

25 A una solución de 3-cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-piridincarboxilato de metilo (488 mg, 1,545 mmol) en THF (5 ml) a -23°C se añadió bromuro de metilmagnesio (4,12 ml, 12,36 mmol) gota a gota. Después de la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl después de enfriar la solución a 0°C. Se añadieron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía Flashmaster en un cartucho con 10 g de gel de sílice usando hexano/EtOAc 95:5 como eluyente para obtener 2-[3-cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-piridinil]-2-propanol (328 mg, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro.

30 [ES MS] m/z 316 (MH⁺).

(d) 2-[3-Cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinil]-2-propanol

35 A una solución de 2-[3-cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-piridinil]-2-propanol (328 mg, 1,038 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (1,557 ml, 1,557 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía Flashmaster sobre un cartucho de 40 g de gel de sílice Merk usando DCM/MeOH 95:5 como eluyente para obtener 2-[3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinil]-2-propanol (210 mg, 95%) como un aceite incoloro.

[ES MS] m/z 202 (MH⁺).

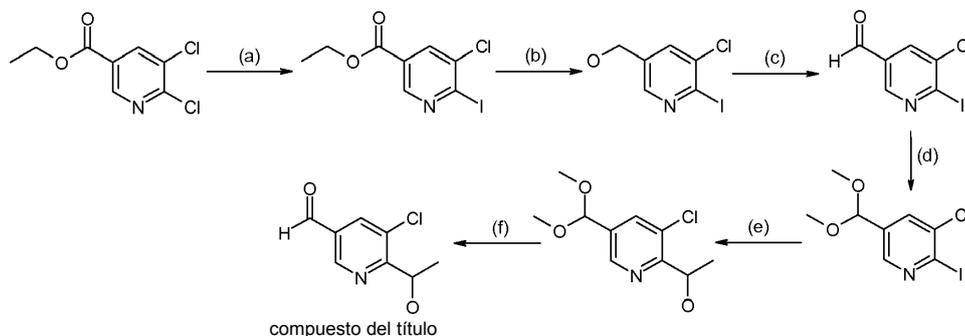
(e) Compuesto del título: 5-cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridincarbaldéido

40 Se añadió CrO₂ (Magtrieve) (1749 mg, 20,83 mmol) a una solución de 2-[3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridinil]-2-propanol (210 mg, 1,041 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante una noche. La suspensión se filtró sobre una membrana de nailon y se lavó con DCM. El procedimiento se repitió varias veces. los filtrados

combinados se concentraron para dar 5-cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridincarbaldéido (179 mg, 82%) como un sólido amarillo. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación previa.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,11 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,19 (1H, s), 5,87 (1H, s), 1,72 (6H, s). [ES MS] m/z 200 (MH^+).

Preparación 14 (Usada para preparar el Ejemplo 72)



5

(a) 5-Cloro-6-yodo-3-piridincarboxilato de etilo

A una solución de 5,6-dicloro-3-piridincarboxilato de etilo (1,00 g, 4,54 mmol) en propionitrilo (30 ml) agitada en nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de sodio (2,044 g, 13,63 mmol) y yodotrimetilsilano (0,784 ml, 4,54 mmol). Después de agitar durante 30 min, el disolvente se evaporó a sequedad. El aceite marrón obtenido se disolvió en agua y el pH se ajustó a alcalino con NaOH 2N. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 10 g de gel de sílice, y mezclas de DCM/MeOH como eluyente proporcionó una mezcla del producto final y 5-cloro-3-piridincarboxilato de etilo. La mezcla se volvió a purificar por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 50 g de gel de sílice Merck, y mezclas de DCM/MeOH como eluyente y proporcionó el producto esperado 5-cloro-6-yodo-3-piridincarboxilato de etilo como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,46-4,39 (q, 2H), 1,44-1,40 (t, 3H). [ES MS] m/z 174 (MH^+).

(b) (5-Cloro-6-yodo-3-piridinil)metanol

Se añadió lentamente DIBAL-H (3,37 ml, 3,37 mmol) a una solución de 5-cloro-6-yodo-3-piridincarboxilato de etilo (500 mg, 1,605 mmol) en THF (10 ml) a -78°C . La solución se tornó amarilla y se agitó a esa temperatura durante 3 h y después, estando todavía en el baño de hielo, se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, la TLC indicó presencia de material de partida. La solución se enfrió a -78°C y se añadió DIBAL-H (3,37 ml, 3,37 mmol). 3 h más tarde se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 2 h todavía se observaba material de partida. Se añadió más DIBAL-H (6,74 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se observó conversión completa. Se añadieron solución acuosa de tartrato-NaK y EtOAc. La extracción, el secado (MgSO_4), la filtración y la concentración dieron (5-cloro-6-yodo-3-piridinil)metanol (393 mg, 91 %) como un sólido marrón lo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,24 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,12 (bs, 1H). [ES MS] m/z 270 (MH^+).

(c) 5-Cloro-6-yodo-3-piridincarbaldéido

Una mezcla de (5-cloro-6-yodo-3-piridinil)metanol (392 mg, 1,455 mmol), CrO_2 (Magtrieve) (2,444 g, 29,1 mmol), y DCM (20 ml) se agitó a 40°C durante 24 h. Todavía se observó algo de material de partida por TLC. Se añadió más CrO_2 (0,61 g) y la suspensión se agitó a 40°C durante una noche. La TLC indicó conversión completa. La filtración y la concentración dieron 5-cloro-6-yodo-3-piridincarbaldéido (261 mg, 67%) como un sólido marrón lo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), [ES MS] m/z 267 (MH^+).

(d) 5-[Bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-yodopiridina

Una mezcla de 5-cloro-6-yodo-3-piridincarbaldéido (260 mg, 0,972 mmol), ortoformiato de trimetilo (1,064 ml, 9,72 mmol), HCl (3M in MeOH) (0,778 ml, 2,333 mmol), DCM (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) se agitó a 50°C durante 3 h. La TLC indicó conversión completa. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc. La extracción, el secado (MgSO_4), la filtración y la concentración dieron 271,5 mg de material bruto. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho de gel de sílice de 5 g, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-yodopiridina (239,9 mg, 79%) como un aceite amarillo. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,34 (s, 6H). [ES MS] m/z 314 (MH^+).

(e) 1-{5-[Bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-piridinil}etanol

Una solución de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-yodopiridina (239 mg, 0,762 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió lentamente a una solución de *i*-PrMgCl (400 μl , 0,800 mmol) en THF (1,5 ml) a -20°C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a esa temperatura. Después de 30 min todavía se observaba una pequeña cantidad de material de partida por LCMS. Después de 2 h, la LCMS todavía indicaba algo de material de partida. Se añadió más *i*-PrMgCl (60 μl) y después de 40 min se observó la desaparición del material de partida por LCMS. Se añadió acetaldehído (47 μl , 0,841 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C durante 10 min. Se observó conversión parcial por LCMS y no se observó desprendimiento de gas después de 1 h. Se añadió acetaldehído en exceso pero no se observaron cambios después de 30 min por LCMS. después, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar 177,4 mg de material bruto como un aceite marrón.

La mezcla se purificó por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 10 g de gel de sílice Merck, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente. Se aisló 1-{5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-piridinil}etanol (67 mg, 38%) como un aceite amarillo.

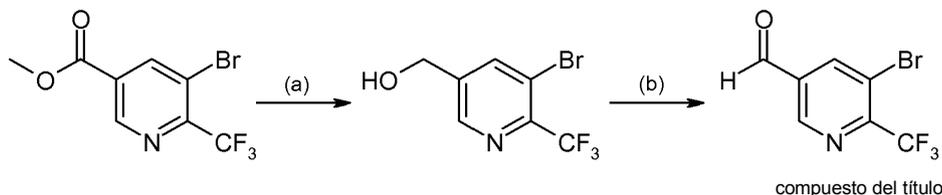
$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 4,40-4,37 (d, 1H), 3,34 (s, 6H), 1,47-1,45 (d, 3H). [ES MS] m/z 232 (MH^+).

(f) Compuesto del título: 5-Cloro-6-(1-hidroxiethyl)-3-piridincarbaldéhid

1-{5-[Bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-piridinil}etanol (66 mg, 0,285 mmol) se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1M. Se separaron las fases y la fase acuosa se recogió a un pH alcalino con Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar 54,4 mg de un aceite marrón. Por $^1\text{H-NMR}$, se observó la hidrólisis parcial del acetal ($\sim 20\%$). El producto bruto se disolvió en EtOAc (5 ml), y se agitó con HCl 1 M (5 ml, 5,00 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La alcalinización con Na_2CO_3 al 10%, la extracción con EtOAc, el secado (MgSO_4), la filtración y la concentración dieron 5-cloro-6-(1-hidroxiethyl)-3-piridincarbaldéhid (49,5 mg, 94%) como un aceite marrón impuro con aproximadamente 6% de material de partida. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,12 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,35-5,15 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 1,5 (d, 3H). [ES MS] m/z 185 (MH^+).

Preparación 15 (Usada para preparar el Ejemplo 61)



(a) [5-Bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol

A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridincarbóxilato de metilo (para su síntesis véase la Preparación 12(b)) (698 mg, 2,457 mmol) en DCM (20 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 0°C se añadió DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 4,91 ml, 7,37 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una solución 1N de HCl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía Flashmaster sobre un cartucho con 10 g de gel de sílice usando hexano/EtOAc 95:5 como eluyente para dar [5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol (297 mg, 54%) demasiado impuro para usarlo en la etapa siguiente. El compuesto del título se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna XTerra 30x150 mm, elución en gradiente: de 30 a 80% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, detection UV 254 nm) para dar el compuesto del título (157 mg, 24%).

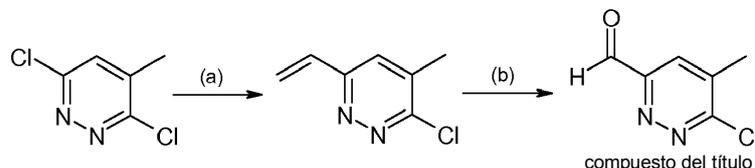
[ES MS] m/z 256 (MH^+).

(b) Compuesto del título: 5-Bromo-6-(trifluorometil)-3-piridincarbaldéhid

A una solución de [5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metanol (155 mg, 0,605 mmol) en DCM (10 mL) se añadió CrO_2 (Magtrieve) (1017 mg, 12,11 mmol). La suspensión se calentó a 40°C en un tubo a presión durante una noche. La TLC indicó presencia de material de partida, y se añadió un exceso de CrO_2 (254 mg, 3,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 h. La suspensión se filtró sobre una membrana de nailon 0,45 μm y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a vacío para dar 120 mg (78%) de compuesto del título suficientemente puro para usarse en la etapa siguiente.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,18 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,53 (1H, s).

Preparación 16 6-Cloro-5-metil-3-piridazincarbaldéhid (Usado para preparar el Ejemplo 73)



(a) 3-Cloro-6-etenil-4-metilpiridazina

- 5 Una solución naranja de tributil(vinil)estaño (0,359 ml, 1,227 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (43,1 mg, 0,061 mmol), y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (200 mg, 1,227 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. Todavía quedaba presenta algo de material de partida, así que se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. No se observó evolución adicional. Se añadieron KF (80 mg, 1,377 mmol), TBME (4 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se separaron por filtración. La extracción, el secado (MgSO_4), la filtración y la concentración dieron 437,7 mg de material bruto. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 20 g de gel de sílice Merck, y mezclas de hexano y EtOAc (0-30%) como eluyente dio 3-cloro-6-etenil-4-metilpiridazina (34,8 mg, 18%), como un sólido blanco.

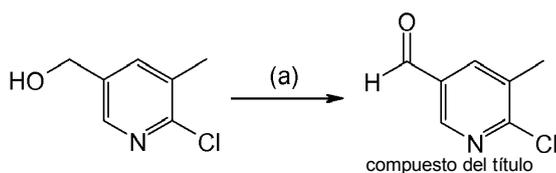
15 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,45 (s, 1H); 7,05-6,95 (dd, 1H); 6,26-6,20 (d, 1H); 5,72-5,68 (d, 1H); 2,43 (s, 3H). [ES MS] m/z 154 (MH^+).

(b) Compuesto del título: 6-Cloro-5-metil-3-piridazincarbaldéhid

- 20 A una suspensión blanca de 3-cloro-6-etenil-4-metilpiridazina (34,1 mg, 0,221 mmol), NaIO_4 (189 mg, 0,882 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (28,4 mg, 0,243 mmol) en CH_3CN (3 mL) y agua (1,5 mL) se añadió OsO_4 (0,013 mL, 2,206 μmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se vigiló por LCMS y se observó material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche y no se observó más material de partida. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 31,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Se usó en la etapa siguiente sin purificación previa.

25 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), [ES MS] m/z 156 (MH^+).

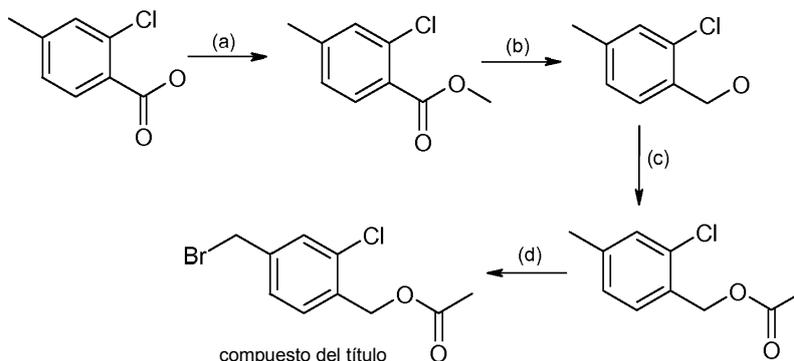
Preparación 17 6-Cloro-5-metil-3-piridincarbaldéhid (Usado para preparar Ejemplo 74)



- 30 Una mezcla de (6-cloro-5-metil-3-piridinil)metanol (300 mg, 1,904 mmol), CrO_2 (Magtrieve) (2,398 g, 28,5 mmol), y DCM (15 ml) se agitó a 40 °C en un tubo cerrado durante una noche. La TLC indicó alguna presencia de material de partida. Se añadió más CrO_2 (0,8 g). Después de calentar 4 horas más, la TLC indicó conversión completa. La filtración y la concentración dieron 6-cloro-5-metil-3-piridincarbaldéhid (204,8 mg, 69%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 10,07 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). [ES MS] m/z 156 (MH^+).

Preparación 18 (Usada para preparar el Ejemplo 71)



(a) 2-Cloro-4-metilbenzoato de metilo

- 5 Se disolvió ácido 2-cloro-4-metilbenzoico (500 mg, 2,93 mmol) en metanol (7 mL) y se añadió lentamente SOCl_2 (0,215 mL, 2,93 mmol) a la mezcla y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente los datos de HPLC indicaron el final de la reacción. La materia volátil se separó a vacío para dar 526 mg del compuesto del título como un aceite marrón. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO): 7,71 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

(b) (2-cloro-4-metilfenil)metanol

- 10 2-Cloro-4-metilbenzoato de metilo (520 mg, 2,82 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (15 mL) y a 0°C se añadió lentamente Dibal-H (4,694 mL, 7,04 mmol). La mezcla se dejó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente los datos de HPLC indicaron ausencia de material de partida, la reacción se inactivó con sal de Rochelle, y dejándola agitada durante 1 hora y después se extrajo con DCM, se secó y se concentró para dar 365 mg del compuesto final, suficientemente puro para usarlo en la etapa siguiente.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,35-7,07 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 2,33 (s, 2H).

(c) acetato de (2-cloro-4-metilfenil)metilo

- 20 A una solución de (2-cloro-4-metilfenil)metanol (365 mg, 2,331 mmol) y Et_3N (0,390 mL, 2,80 mmol) en diclorometano (DCM) (10 mL) a 0°C se añadió lentamente AcOCl (0,331 mL, 4,66 mmol) y la mezcla se dejó con agitación a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente los datos de HPLC indicaron ausencia de material de partida por lo que la materia volátil se separó a vacío y el producto bruto resultante se disolvió en DCM y se lavó varias veces con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y la materia volátil se separó para dar 453 mg del compuesto final como un aceite marrón.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,30 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

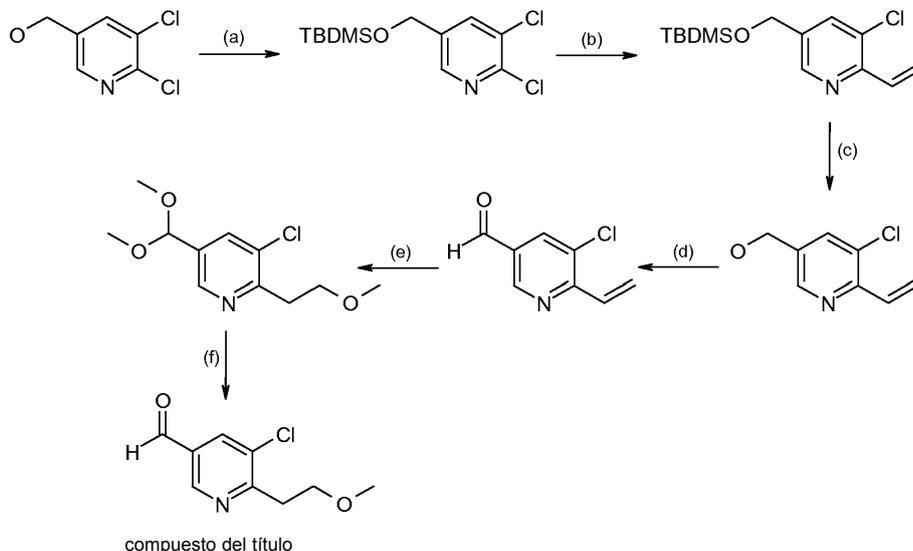
(d) Acetato de [4-(bromometil)-2-clorofenil]metilo

- 25 Se disolvió acetato de (2-cloro-4-metilfenil)metilo (453 mg, 2,280 mmol) en cloroformo (20 mL) y se añadieron AIBN (18,72 mg, 0,114 mmol) y NBS (406 mg, 2,280 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se dejó a reflujo durante 5 horas. Los datos de HPLC indicaron un nuevo pico que podía corresponder al producto deseado y algo de material de partida y se paró la reacción. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se filtró la succinimida, y la materia volátil se separó a vacío. El producto bruto correspondiente se purificó usando cromatografía Flashmaster Si II MERCK, 20 g, Hexano-acetato (0-30%).
- 30

Cuando se hizo la purificación, se encontró que el compuesto principal era el material de partida (210 mg), y sólo se obtuvieron 35 mg del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 7,44-7,20 (m, 3H), 5,2011 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Preparación 19 5-Cloro-6-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarbaldéido (Usado para preparar Ejemplo 65)



(a) 2,3-Dicloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)piridina

5 Una mezcla de (5,6-dicloro-3-piridinil)metanol (2000 mg, 11,23 mmol), Et₃N (2,349 ml, 16,85 mmol), y cloruro de terc-butildimetilsililo (1778 mg, 11,80 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis HPLC indicó presencia de material de partida, así que se añadió un exceso de cloruro de terc-butildimetilsililo (847 mg, 5,62 mmol) y Et₃N (1,174 ml, 8,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El producto bruto se diluyó con TBME (175 mL) y agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl. las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH₄Cl y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 50 g de gel de sílice, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 2,3-dicloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)piridina 2,5 g (72%) de un aceite amarillo.

[ES MS] m/z 292 (MH⁺).

(b) 3-Cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-etenilpiridina

15 En un tubo cerrado herméticamente y cargado con una solución de 2,3-dicloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)piridina (1500 mg, 5,13 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió K₂CO₃ (2128 mg, 15,40 mmol). La mezcla se desgaseó con N₂, después se añadieron complejo de anhídrido vinilborónico con piridina (1235 mg, 5,13 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (178 mg, 0,154 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con NaCl sat., se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 50 g de gel de sílice Merck, y mezclas de hexano y EtOAc como eluyente proporcionó 3-cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-etenilpiridina (754 mg, 49%).

[ES MS] m/z 284 (MH⁺).

25 (c) (5-Cloro-6-etenil-3-piridinil)metanol

Una solución de 3-cloro-5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-etenilpiridina (707 mg, 2,491 mmol) y TBAF (3,74 ml, 3,74 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía instantánea usando Flashmaster II, un cartucho con 68 g de gel de sílice Merck, y mezclas de DCM y MeOH como eluyente para dar (5-cloro-6-etenil-3-piridinil)metanol (405 mg, 94%).

30 [ES MS] m/z 170 (MH⁺).

(d) 5-Cloro-6-etenil-3-piridincarbaldéido

35 A una solución de (5-cloro-6-etenil-3-piridinil)metanol (394 mg, 2,323 mmol) en DCM (20 mL) se añadió CrO₂ (Magtrieve) (3902 mg, 46,5 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 40°C en un tubo a presión durante una noche. Después de una noche, La TLC indicó presencia de material de partida. Se añadió más CrO₂ (1951 mg, 23,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La suspensión se filtró sobre una membrana de nailonde 0,45 μm y el disolvente se separó a vacío para dar 5-cloro-6-etenil-3-piridincarbaldéido (222 mg, 55%).

[ES MS] m/z 168MH⁺).

(e) 5-[Bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-[2-(metiloxi)etil]piridina

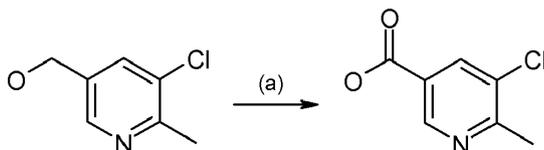
5 En un tubo cerrado herméticamente y cargado con una solución de 5-cloro-6-etenil-3-piridincarbaldéido (114 mg, 0,680 mmol) en MeOH (2,5 ml) y DCM (1 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (0,074 ml, 0,680 mmol) y HCl (4M en dioxano) (0,408 ml, 1,633 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5h y a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a vacío. El residuo se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM y EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea usando un cartucho con 2 g de gel de sílice, y EtOAc/Hexano 4:6 como eluyente para dar una mezcla de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-[2-(metiloxi)etil]piridina y 5-cloro-6-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarbaldéido (2,5:1) (46,2 mg).

(f) 5-cloro-6-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarbaldéido

15 Una mezcla de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-[2-(metiloxi)etil]piridina y 5-cloro-6-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarbaldéido (2,5:1) (46,2 mg, 0,104 mmol) y HCl 1M (2 ml, 2,000 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió DCM y una solución 1M de NaOH. La extracción, el secado (MgSO₄), y la filtración dieron 5-cloro-6-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarbaldéido (38 mg, 9%) suficientemente puro para usarlo en la etapa siguiente.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,06 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,12 (1H, s), 3,87 (2H, t), 3,38 (3H, s), 3,33 (2H, t). [ES MS] m/z 200 (MH⁺).

Oxidaciones alternativas para obtener 5-cloro-6-metil-3-piridinacarbaldéido (Fórmula (IIB))



La preparación de este compuesto se conoce a partir del documento WO2006/137485. Se investigaron otros dos métodos para prepararlo.

Método A

25 Se trató una solución de 5-cloro-6-metil-3-piridinil)metanol (para su síntesis, véase el documento WO2006/137485 A1 Ejemplo 255) (10 g, 63,5 mmol) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente con CrO₂ (Magtrieve) (107 g, 1269 mmol) y se agitó a 40 °C durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 5-cloro-6-metil-3-piridinacarbaldéido (8,3 g, 85%) en forma de un sólido beis.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

Método B

30 Se suspendió complejo de trióxido de azufre y pirideno (1010 mg, 6,35 mmol) en DMSO seco (1,126 ml, 15,87 mmol). Después, se añadió piridina (0,513 ml, 6,35 mmol) y, después de 15 min bajo agitación, esta solución se añadió lentamente a otra que contenía una mezcla de (5-cloro-6-metil-3-piridinil)metanol (para su síntesis, véase el documento WO2006/137485 A1 Ejemplo 255) (500 mg, 3,17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,939 ml, 11,10 mmol) en una mezcla de DMSO (1,12 ml) y DCM (4 ml) a 0 °C. Después de 1 hora bajo agitación, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el DCM a vacío, se añadieron H₂O y Et₂O (1:1), y la capa acuosa se extrajo varias veces con Et₂O. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-cloro-6-metil-3-piridinacarbaldéido (435 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo.

¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 10,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

40 Actividad Biológica

Análisis de actividad antimicrobiana:

La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución de caldo utilizando el procedimiento recomendado por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Document M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically".

45 Los compuestos se evaluaron contra organismos Gram-positivos, incluidos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*.

Además, los compuestos se evaluaron frente a un panel de organismos Gram-negativos, incluidos *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*,

Se determinó la concentración mínima inhibidora (MIC) como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la MIC.

- 5 Cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1-31 y 33-59 descritos, según se identifican en la Tabla 1 de la presente solicitud, tenía una MIC <2µg/ml frente a al menos uno de los organismos antes mencionados. Para al menos una cepa de cada organismo indicado anteriormente, al menos un Ejemplo tenía una MIC <2µg/ml. La MIC más baja mostrada por el compuesto del Ejemplo 32 era 4µg/ml frente al organismo E.coli 120 AcrAB-.

Los Ejemplos se testaron en el ensayo de inhibición de Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

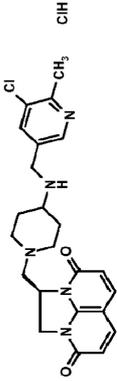
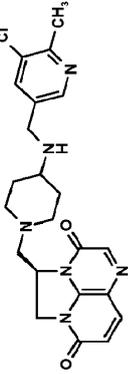
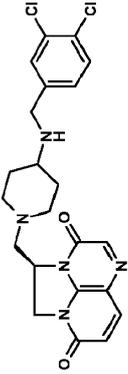
- 10 Ensayo de inhibición de *mycobacterium tuberculosis* H37Rv

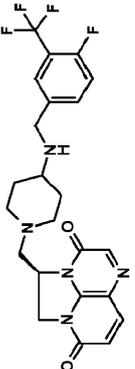
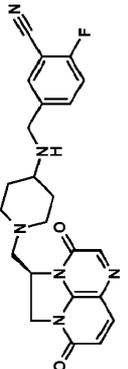
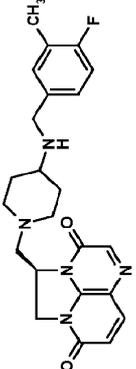
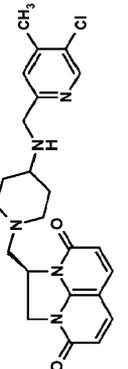
La medición de la concentración mínima inhibidora (MIC) de cada compuesto ensayado se realizó en placas de microtitulación de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos. Se realizaron diez diluciones dobles del fármaco en DMSO puro comenzando a 400 µM. Se añadieron cinco µl de estas soluciones de fármaco a 95 µl de medio Middlebrook 7H9. (líneas A-H, filas 1-10 de la distribución de la placa). Como testigo positivo se usó isoniazida, se prepararon 8 diluciones a la mitad de isoniazida comenzando en 160 µgml⁻¹, y se añadieron 5 µl de esta curva de control a 95 µl de medio Middlebrook 7H9 (Difco, referencia de catálogo 271310) (fila 11, líneas A-H). Se añadieron cinco µl de DMSO puro a la fila 12 (controles de crecimiento y blanco).

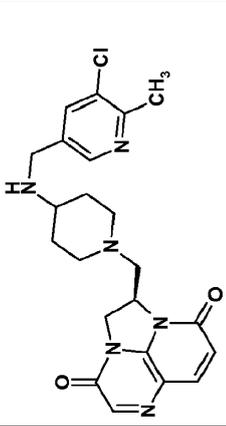
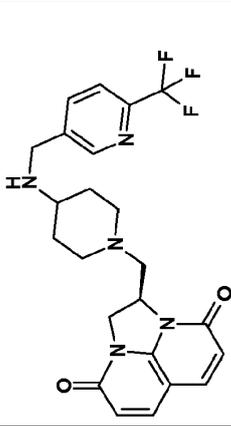
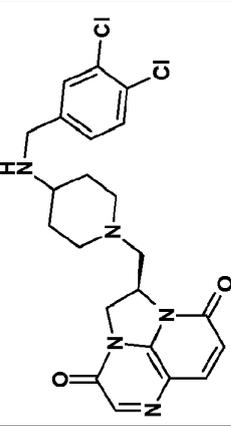
- 20 El inóculo se estandarizó hasta aproximadamente 1x10⁷ cfu/ml y se diluyó 1 en 100 en caldo Middlebrook 7H9 (Middlebrook ADC enrichment, un medio de cultivo deshidratado que soporta el crecimiento de especies micobacterianas, disponible de Becton Dickinson Catálogo Ref. 211887), para producir el inóculo final de la cepa H37Rv (ATCC25618). Se añadieron cien µl de este inóculo a toda la placa excepto a los pocillos G-12 y H-12 (testigos del blanco). Todas las placas se pusieron en una caja cerrada herméticamente para prevenir el secado de los pocillos periféricos y se incubaron a 37°C sin agitación durante seis días. Se preparó una disolución de resazurina disolviendo un comprimido de resazurina (comprimidos de Resazurina para ensayos de leche; referencia 330884Y de VWR International Ltd.) en 30 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril. Se añadieron a cada pocillo 25 µl de esta solución. Se midió la fluorescencia (Spectramax M5 Molecular Devices, Ej. citación 530 nm, Emisión 590 nm) después de 48 horas para determinar el valor de MIC.

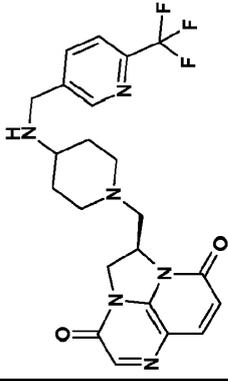
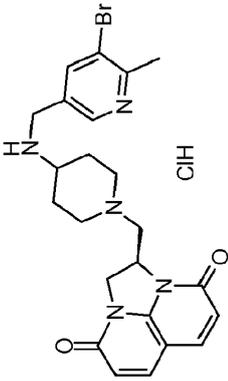
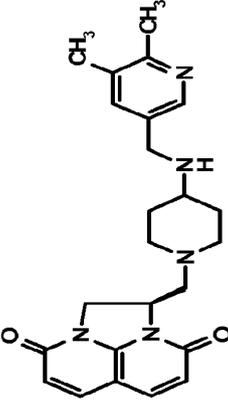
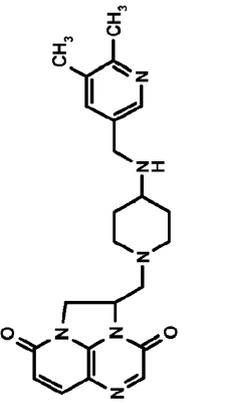
- 30 Todos los ejemplos se ensauaron en el ensayo de inhibición de Mycobacterium tuberculosis H37Rv excepto los ejemplos 45 (ensayado como sal HCl), 58, 66, 67, 69. Todos los Ejemplos ensayados mostraron un valor MIC de 2,42 µg/ml o inferior. Todos los Ejemplos ensayados excepto los Ejemplos 13, 14, 22, 27, 35, 39, 40, 48, 52, 63, 64, 65 y 71 64 mostraron un valor MIC de 1,0 µg/ml o menos.

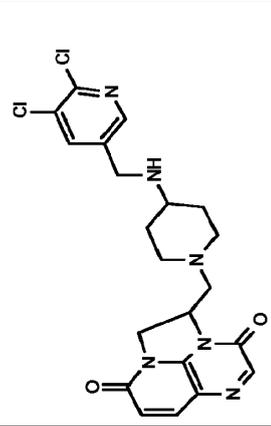
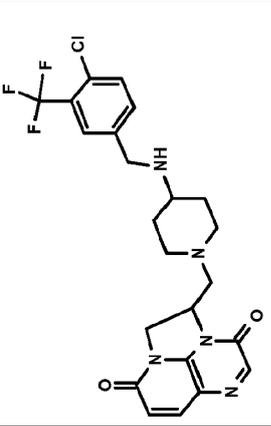
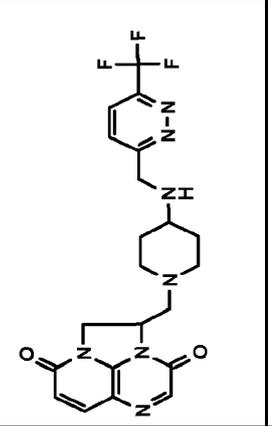
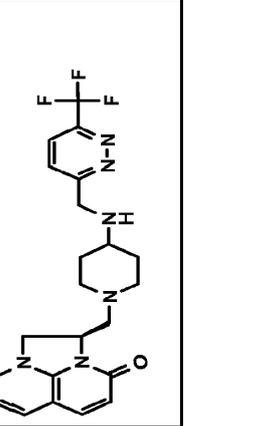
Tabla 1.

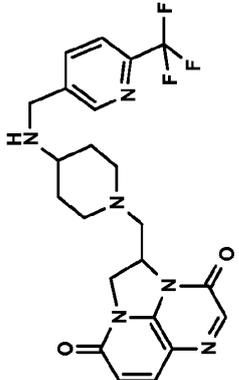
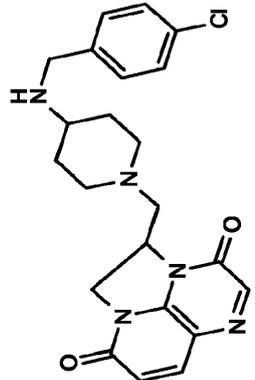
Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos físicos	Método análogo al Esquema. (config. de amina)	Compuesto de partida de fórmula (IIB) W-UR ⁵ y fuente	MIC contra MtB µg/ml
1 & 1A		Hydrocloruro de (1R)-1-[4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃ +CD ₃ OD): 8,33 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 5,05-4,93 (m, 1H); 4,48 (dd, 1H); 4,35 (dd, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,07 (dd, 1H); 3,03-2,78 (m, 2H); 2,77-2,62 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,37-2,17 (m, 2H); 2,12-1,97 (m, 2H); 1,70-1,46 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH ⁺).	Esquema 3 (2N)	5-cloro-6-metil-3-piridincarbaldéhidido WO200006/137485 A1	0,04
2		hidrocloruro de (2R)-2-[4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃ +CD ₃ OD): 8,36 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 5,07-4,97 (m, 1H); 4,45 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 4,04 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 3,10-3,00 (m, 1H); 2,84-2,75 (m, 1H); 2,68 (dd, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,39-2,18 (m, 2H); 2,15-2,01 (m, 2H); 1,77-1,59 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5-cloro-6-metil-3-piridincarbaldéhidido WO200006/137485 A1	0,04
3		(2R)-2-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,83 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,44-7,43 (m, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,17-7,14 (m, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,06-4,99 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,38 (dd, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,14 (dd, 1H); 2,96-2,90 (m, 1H); 2,72-2,64 (m, 2H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,36-2,30 (m, 1H); 2,27-2,21 (m, 1H); 1,89-1,78 (m, 2H); 1,39-1,25 (m, 2H). [ES MS] m/z 460 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	3,4-diclorobenzaldehído Fluka 35270	0,04

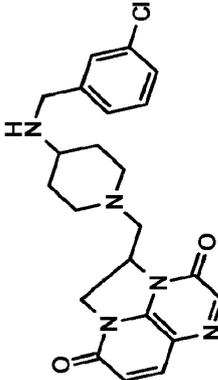
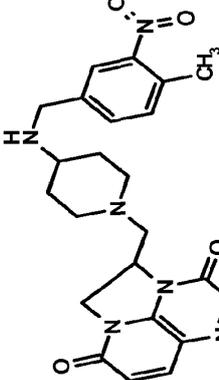
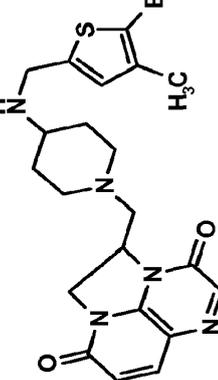
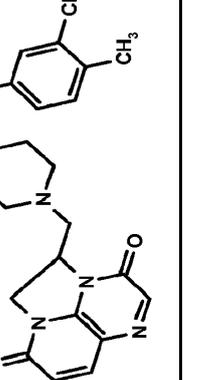
4	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	hidrocloruro de (2R)-2-[[4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s,1H); 7,77 (d,1H); 7,57 (d, 1H); 7,53-7,49 (m,1H); 7,16-7,11 (m,1H); 6,38 (d,1H); 5,06-5,00 (m,1H); 4,57-4,52 (m,1H); 4,38 (dd,1H); 3,80 (s,2H); 3,14 (dd,1H); 2,95-2,92 (m,1H); 2,72-2,66 (m,2H); 2,52-2,47 (m,1H); 2,37-2,30 (m,1H); 2,28-2,22 (m,1H); 1,88-1,81 (m,2H); 1,39-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 478 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído o Aldrich 469335	0,04
5	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	hidrocloruro de 5-[(1-[(2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-2-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-fluorobenzonitrilo	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,84 (s,1H); 7,78 (d,1H); 7,64-7,55 (m,2H); 7,20-7,13 (m,1H); 6,40 (d,1H); 5,09-4,99 (m,1H); 4,57 (dd,1H); 4,39 (dd,1H); 3,80 (s,2H); 3,16 (dd,1H); 2,99-2,90 (m,1H); 2,75-2,64 (m,2H); 2,53-2,44 (m,1H); 2,39-2,20 (m,2H); 1,91-1,78 (m,2H); 1,41-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 435 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	2-fluoro-5-formilbenzonitrilo Aldrich 494089	0,11
6	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	hidrocloruro de (2R)-2-[(4-[(4-fluoro-3-metilfenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,80 (s,1H); 7,75 (d,1H); 7,18-7,06 (m,2H); 6,98-6,89 (m,1H); 6,36 (d,1H); 5,07-4,96 (m,1H); 4,59-4,49 (m,2H); 4,37 (dd,1H); 3,72 (s,2H); 3,12 (dd,1H); 2,96-2,91 (m,1H); 2,73-2,64 (m,2H); 2,58-2,47 (m,1H); 2,36-2,17 (m,4H); 1,90-1,81 (m,2H); 1,47-1,31 (m,2H). [ES MS] m/z 424 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	4-fluoro-3-metilbenzaldehído Aldrich 515132	0,29
7	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	Hidrocloruro de (1R)-1-[(4-[(5-cloro-4-metil-2-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CD ₃ OD): 8,38 (s,1H); 7,73-7,71 (m,2H); 7,33 (s,1H); 6,27-6,21 (m,2H); 5,08-5,02 (m,1H); 4,45-4,36 (m,2H); 3,87 (s,2H); 3,01-2,95 (m,2H); 2,86-2,81 (m,1H); 2,62-2,50 (m,2H); 2,37 (s,3H); 2,26-2,16 (m,2H); 1,90-1,80 (m,2H); 1,43-	Esquema 3 (2N)	5-cloro-4-metil-2-piridincarbaldéido Anichem P20471	0,30

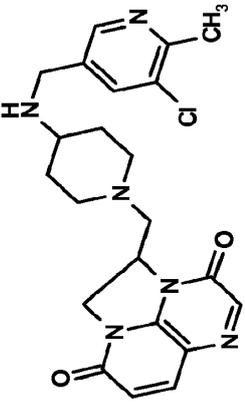
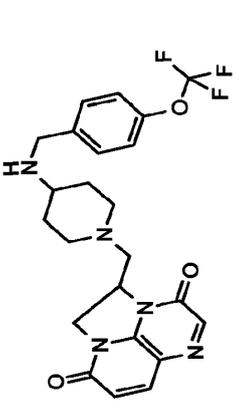
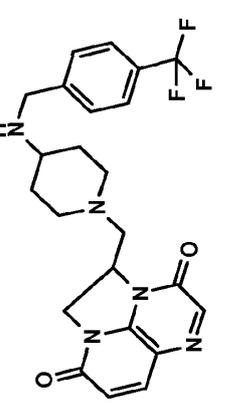
8	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	<p>hidrocloruro de (1R)-1-[4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona</p>	<p>1,22 (m,2H). [ES MS] m/z 440 (MH+).</p> <p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃+CD₃OD): 8,32 (d,1H); 8,06 (d,1H); 7,80 (s,1H); 7,74 (d,1H); 6,29 (d,1H); 5,05-4,92 (m,1H); 4,47 (dd,1H); 4,40 (dd,1H); 4,01 (s,2H); 3,10 (dd,1H); 3,08-2,97 (m,1H); 2,97-2,84 (dd,1H); 2,80-2,60 (m,2H); 2,56 (s,3H); 2,38-2,16 (m,2H); 2,12-1,96 (m,2H); 1,74-1,53 (m,2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 2 (3N-1)</p>	<p>5-cloro-6-metil-3-piridincarbonaldehído WO200006/137485 A1</p>	<p>0,08</p>
9		<p>(1R)-1-[4-({[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,67 (bs,1H); 7,89 (bd,1H); 7,66 (d,1H); 7,51 (d,1H); 7,50 (d,1H); 6,32 (d,1H); 6,26 (d,1H); 5,07-4,96 (m,1H); 4,58 (dd,1H); 4,36 (dd,1H); 3,90 (s,2H); 3,11 (dd,1H); 3,01-2,90 (m,1H); 2,68 (dd,1H); 2,55-2,43 (m,1H); 2,55-2,43 (m,1H); 2,37-2,16 (m,2H); 1,92-1,76 (m,2H); 1,39-1,18 (m,2H). [ES MS] m/z 460 (MH+).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>6- (trifluorometil)-3-piridincarbonaldehído Flurochem 009397</p>	<p>0,14</p>
10		<p>(1R)-1-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,88 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,44 (d,1H); 7,39 (d,1H); 7,16 (dd,1H); 6,35 (d,1H); 5,07-4,96 (m,1H); 4,60 (dd,1H); 4,40 (dd,1H); 3,75 (s,2H); 3,12 (dd,1H); 2,97-2,88 (m,1H); 2,72 (dd,1H); 2,67-2,58 (m,1H); 2,53-2,41 (m,1H); 2,38-2,20 (m,2H); 1,90-1,74 (m,2H); 1,40-1,20 (m,2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).</p>	<p>Esquema 2 (3N-1)</p>	<p>3,4-diclorobenzaldehído Fluka 35270</p>	<p>< 0,02</p>

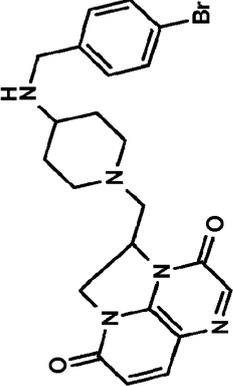
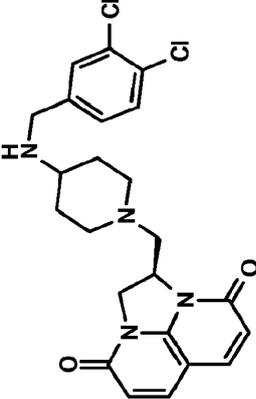
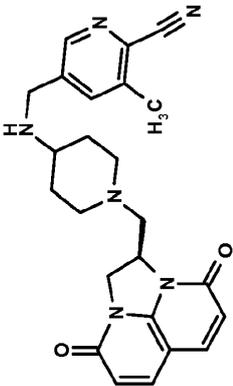
11		(1R)-1-[(4-({[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,67 (s,1H); 7,93-7,84 (m,2H); 7,77 (d,1H); 7,66 (d,1H); 6,35 (d,1H); 5,09-4,96 (m,1H); 4,60 (dd,1H); 4,41 (dd,1H); 3,90 (s,2H); 3,13 (dd,1H); 2,99-2,86 (m,1H); 2,73 (dd,1H); 2,69-2,58 (m,1H); 2,56-2,43 (m,1H); 2,39-2,19 (m,2H); 1,93-1,76 (m,2H); 1,42-1,20 (m,2H). [ES MS] m/z 461 (MH ⁺).	Esquema 2 (3N-1)	6- (trifluorometil)-3-piridincarbaldhido Fluorochem 009397	0,14
12		Hidrocloruro de (1R)-1-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 6,12 (t, 2H), 5,01-4,89 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 2H), 2,89 (d ancho, 2H), 2,76 (t ancho, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,78 (t ancho, 2H), 1,35-1,09 (m, 2H). [ESMS] m/z 484 (MH ⁺)	Esquema 3 (2N)	5-bromo-6-metil-3-piridincarbaldhido (Preparación 7 anterior)	< 0,019
13		(1R)-1-[(4-[(5,6-dimetil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,23 (d,1H); 7,51 (d,1H); 7,48 (d,1H); 7,39 (d,1H); 6,31 (d,1H); 6,25 (d,1H); 5,05-4,97 (m,1H); 4,58 (dd,1H); 4,36 (dd,1H); 3,73 (s,2H); 3,09 (dd,1H); 2,99-2,92 (m,1H); 2,71-2,61 (m,2H); 2,52-2,44 (m,1H); 2,48 (s,3H); 2,35-2,19 (m,2H); 2,28 (s,3H); 1,90-1,76 (m,2H); 1,41-1,28 (m,2H). [ES MS] m/z 420 (MH ⁺).	Esquema 3 (2N)	5,6-dimetil-3-piridincarbaldhido (Preparación 9 anterior)	1,049
14		2-[(4-[(5,6-dimetil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,23 (d,1H); 7,83 (s,1H); 7,77 (d,1H); 7,40 (d,1H); 6,39 (d,1H); 5,08-4,99 (m,1H); 4,56 (dd,1H); 4,38 (dd,1H); 3,74 (s,2H); 3,14 (dd,1H); 2,97-2,91 (m,1H); 2,74-2,64 (m,2H); 2,54-2,50 (m,1H); 2,48 (s,3H); 2,38-2,21 (m,2H); 2,28 (s,3H); 1,91-1,79 (m,2H);	Esquema 1 (3N-r)	5,6-dimetil-3-piridincarbaldhido (Preparación 9 anterior)	2,103

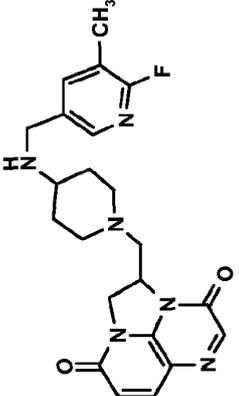
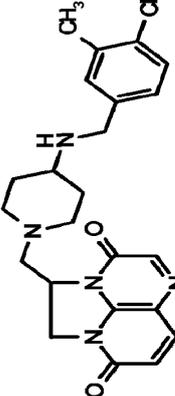
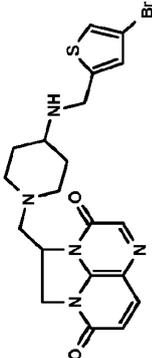
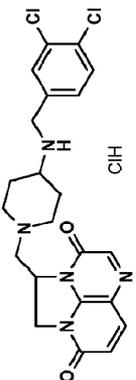
15		2-[4-{{(5,6-dicloro-3-piridinil)metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,23 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,08-4,99 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,97-2,91 (m, 1H); 2,74-2,66 (m, 2H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,38-2,21 (m, 2H); 1,90-1,79 (m, 2H); 1,38-1,24 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5,6-dicloro-3-piridincarbaldéhid (Preparación 2 anterior)	0,018
16		2-[4-{{(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,84 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,66 (b s, 1H); 7,45 (d, 2H); 6,40 (d, 1H); 5,08-4,99 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,97-2,91 (m, 1H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,54-2,44 (m, 1H); 2,39-2,21 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,37-1,26 (m, 2H). [ES MS] m/z 494 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	4-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído Aldrich 481785	0,077
17		2-[4-{{(6-(trifluorometil)-3-piridazinil}metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,84-7,75 (m, 4H); 6,39 (d, 1H); 5,08-4,99 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,16 (dd, 1H); 2,97-2,91 (m, 1H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,61-2,51 (m, 1H); 2,39-2,22 (m, 2H); 1,93-1,82 (m, 2H); 1,43-1,33 (m, 2H). [ES MS] m/z 462 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	3-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina (Véase Preparación 1 anterior)	0,865
18		(1R)-1-{{[6-(trifluorometil)-3-piridazinil}metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,83 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 6,31 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 5,06-4,97 (m, 1H); 4,59 (dd, 1H); 4,36 (dd, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 3,00-2,93 (m, 1H); 2,71-2,63 (m, 2H); 2,59-2,49 (m, 3H); 2,36-2,20 (m, 2H);	Esquema 3 (2N)	3-(bromometil)-6-(trifluorometil)piridazina (Véase Preparación 1 anterior)	0,432

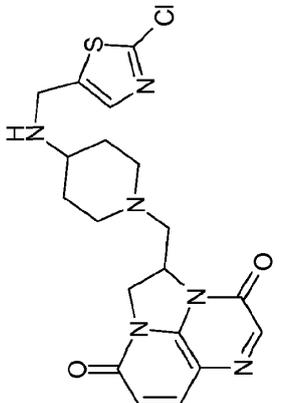
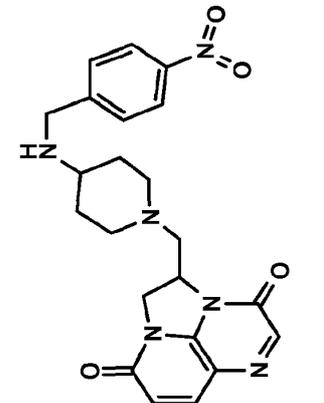
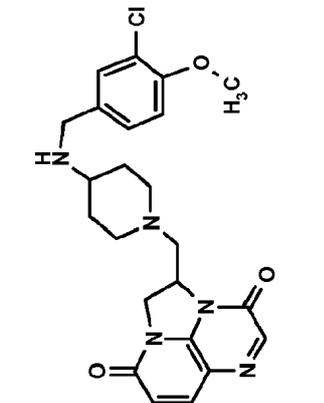
	Base libre de 20 (a continuación)	2-[[4- ([6- (trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	1,92-1,80 (m,2H); 1,43-1,26 (m,2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	6- (trifluorometil)-3-piridincarbaldéhid Flurochem 009397	
19	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	hidrocloruro de 2-[[4- ([6- (trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 8,68 (s, 1H); 8,02-7,99 (m, 1H); 7,85 (m, 2H); 7,72 (s, 1H); 6,24 (d, 1H); 5,05-4,96 (m, 1H); 4,34-4,19 (m, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,96-2,85 (m, 2H); 2,80-2,73 (m, 1H); 2,60-2,53 (m, 1H); 2,35-2,24 (m, 1H); 2,20-2,12 (m, 1H); 2,07-1,99 (m, 1H); 1,78-1,69 (m, 2H); 1,22-1,13 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	6- (trifluorometil)-3-piridincarbaldéhid Flurochem 009397	0,311
20		2-[(4-[(4-clorofenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 7,83 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,33 (s, 4H); 6,24 (d, 1H); 5,03-4,98 (m, 1H); 4,34-4,20 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 2,96-2,87 (m, 2H); 2,80-2,73 (m, 1H); 2,60-2,53 (m, 1H); 2,35-2,27 (m, 1H); 2,18-2,10 (m, 1H); 2,05-1,99 (m, 1H); 1,76-1,66 (m, 2H); 1,22-1,12 (m, 2H). [ES MS] m/z 426 (MH+).	Esquema 1 (3N-r)	4-clorobenzaldéhid Fluka23491	0,266
21						

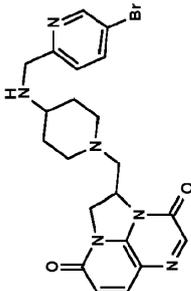
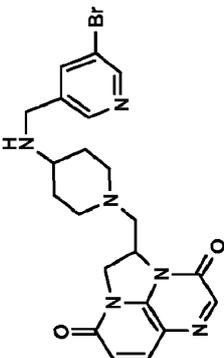
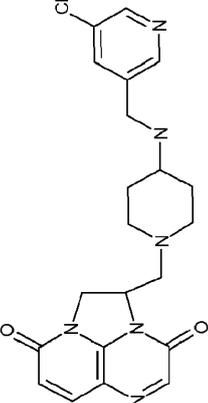
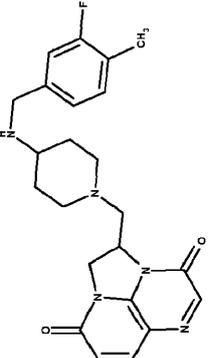
22		2-[(4-[(3-clorofenil)metilamino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,83 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,24-7,16 (m, 3H); 6,34 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,57-4,51 (dd, 1H); 4,41-4,33 (m, 1H); 3,76 (s, 2H); 3,16-3,10 (dd, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 2,73-2,65 (m, 2H); 2,53-2,45 (m, 1H); 2,36-2,20 (m, 2H); 1,68-1,79 (m, 2H); 1,39-1,27 (m, 2H). [ES MS] m/z 426 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	3-clorobenzaldehido Aldrich C2, 340-3	1,065
23		2-[(4-[(4-metil-3-nitrofenil)metilamino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,93 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,48-7,45 (m, 1H); 7,30 (s, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,58-4,52 (m, 1H); 4,41-4,34 (m, 1H); 3,83 (s, 2H); 3,16-3,11 (m, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,54-2,45 (m, 1H); 2,37-2,21 (m, 2H); 1,89-1,80 (m, 2H); 1,37-1,29 (m, 2H). [ES MS] m/z 451 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	4-metil-3-nitrobenzaldehido Alfaesar L 13454	0,036
24		2-[(4-[(5-bromo-4-metil-2-tienil)metilamino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,57-4,52 (m, 1H); 4,41-4,34 (m, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,16-3,10 (m, 1H); 2,95-2,88 (m, 1H); 2,72-2,63 (m, 2H); 2,56-2,48 (m, 1H); 2,37-2,20 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,87-1,76 (m, 2H); 1,34-1,25 (m, 2H). [ES MS] m/z 490 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	2-bromo-3-metil-5-formiltiofeno Frontier B1644	0,077
25		2-[(4-[(3,4-dimetilfenil)metilamino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,09-7,02 (m, 3H); 6,38 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,57-4,52 (m, 1H); 4,41-4,34 (m, 1H); 3,73 (s, 2H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,96-2,92 (m, 1H); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,37-2,28 (m, 2H); 2,25	Esquema 1 (3N-r)	3,4-Dimetilbenzaldehido Alchich 493856	0,262

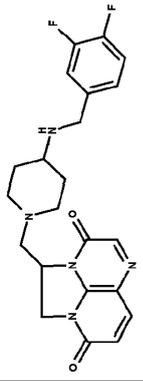
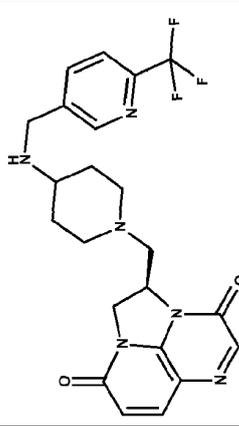
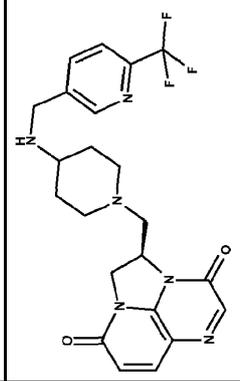
			<p>(s,3H); 2,24 (s,3H); 1, 91-1,81 (m,2H); 1,41-1,34 (m,2H). [ES MS] m/z 420 (MH⁺).</p>	Esquema 1 (3N-r)	5-cloro-6-metil-3-piridincarbaldéido WO20006/137485 A1	0,069
26		2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,30 (d,1H); 7,82 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,65 (d,1H); 6,38 (d,1H); 5,07-4,98 (m,1H); 4,58-4,52 (m,1H); 4,41-4,34 (m,1H); 3,76 (s,2H); 3,16-3,11 (m,1H); 2,95-2,91 (m,1H); 2,73-2,66 (m,2H); 2,60 (s,3H); 2,53-2,44 (m,1H); 2,37-2,20 (m,2H); 1,89-1,80 (m,2H); 1,36-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).</p>	Esquema 1 (3N-r)	4-I (trifluorometil)oxil]benzal dehido Matrix 29350-0100	2,377
27		2-[(4-[(4-(trifluorometil)oxil]fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,30 (d,1H); 7,82 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,65 (d,1H); 6,38 (d,1H); 5,07-4,98 (m,1H); 4,58-4,52 (m,1H); 4,41-4,34 (m,1H); 3,76 (s,2H); 3,16-3,11 (m,1H); 2,95-2,91 (m,1H); 2,73-2,66 (m,2H); 2,60 (s,3H); 2,53-2,44 (m,1H); 2,37-2,20 (m,2H); 1,89-1,80 (m,2H); 1,36-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 441 (MH⁺).</p>	Esquema 1 (3N-r)	4- (trifluorometil) benzaldehído Alchich 22,494-4	0,144
28		2-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,82 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,58 (d,2H); 7,43 (d,2H); 6,38 (d,1H); 5,07-4,98 (m,1H); 4,58-4,52 (m,1H); 4,41-4,34 (m,1H); 3,85 (s,2H); 3,16-3,11 (m,1H); 2,95-2,91 (m,1H); 2,73-2,66 (m,2H); 2,55-2,45 (m,1H); 2,37-2,21 (m,2H); 1,89-1,80 (m,2H); 1,37-1,30 (m,2H). [ES MS] m/z 460 (MH⁺).</p>	Esquema 1 (3N-r)		

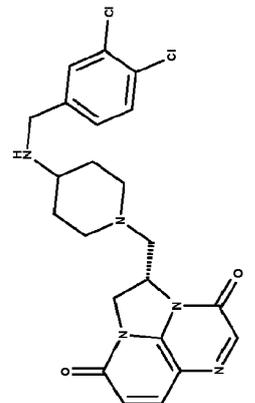
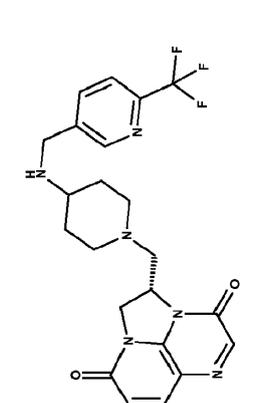
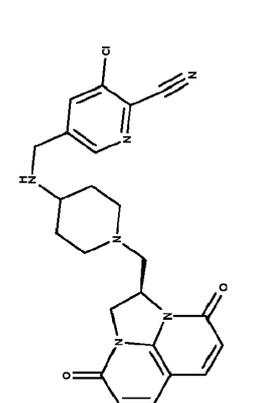
29		2-[4-[(4-bromofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 6,38 (d, 1H); 5,06-4,98 (m, 1H); 4,57-4,52 (m, 1H); 4,41-4,33 (m, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,94-2,90 (m, 1H); 2,73-2,65 (m, 2H); 2,51-2,45 (m, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); 1,87-1,80 (m, 2H); 1,39-1,26 (m, 2H). [ES MS] m/z 470 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	4-bromobenzaldehído Aldrich B57400	0,147
30	Hidrocloruro de 26 anterior	hidrocloruro de 2-[4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 8,46 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 6,24 (d, 1H); 5,07-4,99 (m, 1H); 4,36-4,21 (m, 2H); 4,03-3,97 (m, 2H); 3,00-2,95 (m, 2H); 2,84-2,66 (m, 3H); 2,53 (s, 3H); 2,25-2,06 (m, 2H); 1,95-1,87 (m, 2H); 1,43-1,34 (m, 2H). [ES MS] m/z 441 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5-cloro-6-metil-3-piridincarbonaldehído WO20006/137485 A1	
31	 ClH	hidrocloruro de (1R)-1-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftridina-4,9-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 9,12 (s ancho, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,75-7,71 (m, 3H); 7,55 (d, 1H); 6,18-6,11 (m, 2H); 5,04-4,91 (m, 1H); 4,37-4,20 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,09-2,87 (m, 3H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,74-2,61 (m, 1H); 2,28-1,89 (m, 4H); 1,62-1,38 (m, 2H). [ES MS] m/z 459 (MH ⁺).	Esquema 3 (2N)	3,4-diclorobenzaldehído Fluka 35270	0,019
32	 ClH	5-[(1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftridin-1-ij]metil]-4-piperidinil)amino]metil]-3-metil-2-piridincarbonitrilo	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,47 (bd, 1H); 7,69 (bd, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 6,31 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 5,06-4,95 (m, 1H); 4,59 (dd, 1H); 4,36 (dd, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 3,01-2,92 (m, 1H); 2,74-2,61 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,53-2,42 (m, 1H); 2,38-2,17 (m, 2H); 1,92-1,75 (m, 2H); 1,41-1,21 (m, 2H). [ES MS] m/z	Esquema 3 (2N)	5-formil-3-metil-2-piridincarbonitrilo (véase Preparación 3 anterior)	0,538

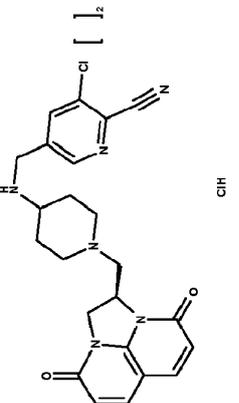
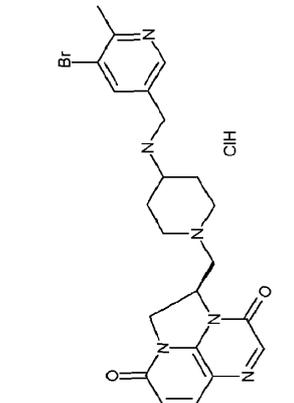
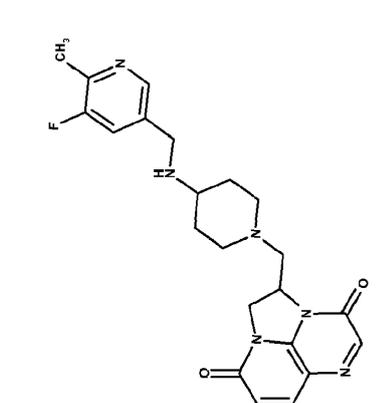
		2-[4-[(6-fluoro-5-metil-3-piridinil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	431 (MH ⁺); ¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,92 (s ancho, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,60 (d ancho, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,09-4,98 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,99-2,90 (m, 1H); 2,73-2,63 (m, 1H); 2,71 (dd, 1H); 2,56-2,44 (m, 1H); 2,40-2,19 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,93-1,77 (m, 2H); 1,42-1,23 (m, 2H). [ES MS] m/z 425 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	6-fluoro-5-metil-3-piridincarbonaldehído Asymchem	0,531
34		2-[4-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,04-7,33 (m, 3H); 4,95-5,09 (m, 1H); 4,50-4,56 (dd, 1H); 4,33-4,43 (m, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,89-2,99 (m, 1H); 2,62-2,75 (m, 2H); 2,58-2,46 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,34-2,17 (m, 2H); 1,94-1,80 (m, 3H); 1,48-1,31 (m, 2H). [ES MS] m/z 440 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	4-cloro-3-metilbenzaldehído Fluorochem 22358	0,069
35		2-[4-[(4-bromo-2-tienil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,13-7,08 (m, 1H); 6,85-6,81 (m, 1H); 6,39 (d, 1H); 4,97-5,08 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,31-4,43 (m, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,88-2,97 (m, 1H); 2,61-2,75 (m, 2H); 2,47-2,60 (m, 1H); 2,16-2,39 (m, 2H); 2,83 (t, 2H); 1,27-1,39 (m, 2H). [ES MS] m/z 476 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	4-bromo-2-tiencarbonaldehído Aldrich 283452-25G	1,191
36		2-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,83 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,17-7,13 (m, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,58-4,52 (m, 1H); 4,41-4,34 (m, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,16-3,11 (m, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 2,73-	Esquema 1 (3N-r)	3,4-diclorobenzaldehído Fluka 35270	0,015

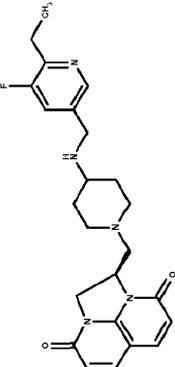
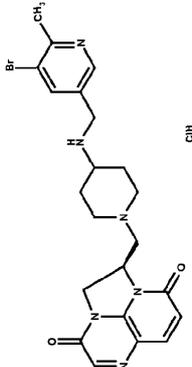
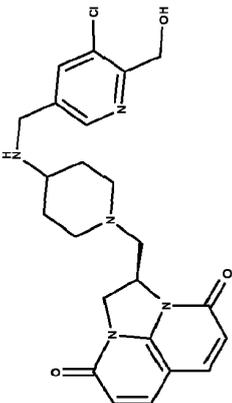
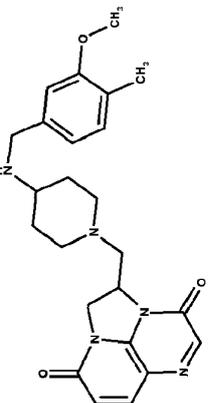
			<p>2,66 (m,2H); 2,53-2,43 (m,1H); 2,37-2,20 (m,2H); 1,88-1,78 (m,2H); 1,35-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 460 (MH+).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>2-cloro-5-(clorometil)-1,3-tiazol AK Scientific 765295</p>	<p>2,165</p>
37		<p>2-[(4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,83 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,34 (s,1H); 6,38 (d,1H); 5,07-4,98 (m,1H); 4,57-4,52 (m,1H); 4,41-4,34 (m,1H); 3,94 (s,2H); 3,17-3,11 (m,1H); 2,94-2,91 (m,1H); 2,73-2,65 (m,2H); 2,56-2,45 (m,1H); 2,38-2,20 (m,2H); 1,86-1,78 (m,2H); 1,33-1,25 (m,2H). [ES MS] m/z 433 (MH+).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>2-cloro-5-(clorometil)-1,3-tiazol AK Scientific 765295</p>	<p>2,165</p>
38		<p>2-[(4-[(4-nitrofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,83 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,32 (s,1H); 7,21-7,12 (m,1H); 6,85 (d,1H); 6,37 (d,1H); 5,09-4,98 (m,1H); 4,55 (dd,1H); 4,39 (dd,1H); 3,87 (s,3H); 3,71 (s,2H); 3,12 (dd,1H); 2,97-2,87 (m,1H); 2,75-2,64 (m,2H); 2,55-2,44 (m,1H); 2,39-2,21 (m,2H); 1,95-1,76 (m,2H); 1,41-1,24 (m,2H). [ES MS] m/z 456 (MH+).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>4-nitrobenzaldehido Fluka 72802</p>	<p>0,273</p>
39		<p>2-[(4-[(3-cloro-4-(metiloxi)fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,83 (s,1H); 7,76 (d,1H); 7,32 (s,1H); 7,21-7,12 (m,1H); 6,85 (d,1H); 6,37 (d,1H); 5,09-4,98 (m,1H); 4,55 (dd,1H); 4,39 (dd,1H); 3,87 (s,3H); 3,71 (s,2H); 3,12 (dd,1H); 2,97-2,87 (m,1H); 2,75-2,64 (m,2H); 2,55-2,44 (m,1H); 2,39-2,21 (m,2H); 1,95-1,76 (m,2H); 1,41-1,24 (m,2H). [ES MS] m/z 456 (MH+).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>3-cloro-4-metoxibenzaldehido Aldrich 565040</p>	<p>1,140</p>

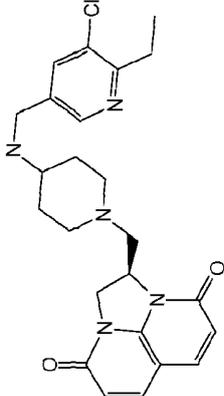
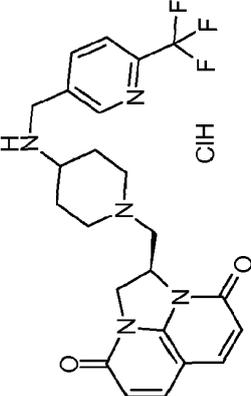
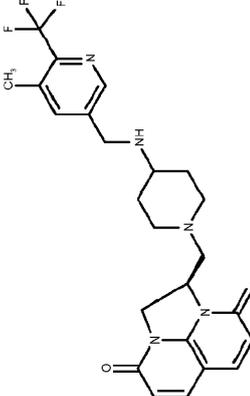
40		2-[(4-[(5-bromo-2-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,57 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,80-7,70 (m, 2H); 7,22 (d, 1H); 6,37 (d, 1H); 5,07-4,96 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 2,97-2,86 (m, 1H); 2,75-2,64 (m, 2H); 2,55-2,44 (m, 1H); 2,38-2,22 (m, 2H); 1,93-1,79 (m, 2H); 1,44-1,27 (m, 2H). [ES MS] m/z 471 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5-Bromopiridina-2-carbaldehído Alfaesar H50154	1,178
41		2-[(4-[(5-bromo-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,56 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 6,37 (d, 1H); 5,06-4,96 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 2,97-2,86 (m, 1H); 2,75-2,64 (m, 2H); 2,52-2,42 (m, 1H); 2,38-2,22 (m, 2H); 1,91-1,77 (m, 2H); 1,42-1,25 (m, 2H). [ES MS] m/z 471 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5-Bromo-3-piridincarboxaldehído Aldrich 644102	0,884
42		2-[(4-[(5-cloro-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,47 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,72 (bs, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,08-4,99 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,39 (dd, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,99-2,90 (m, 1H); 2,76-2,65 (m, 2H); 2,56-2,46 (m, 1H); 2,39-2,22 (m, 2H); 1,92-1,81 (m, 2H); 1,41-1,27 (m, 2H). [ES MS] m/z 427 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	5-cloro-3-piridincarbaldehído Frontier C10088	1,067
43		2-[(4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,81 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 6,98-6,92 (m, 1H); 6,36 (d, 1H); 5,07-4,96 (m, 1H); 4,54 (dd, 1H); 4,37 (dd, 1H); 3,73 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 2,96-2,91 (m, 1H); 2,73-2,64 (m, 2H); 2,58-2,47 (m, 1H); 2,36-2,17 (m, 2H);	Esquema 1 (3N-r)	3-fluoro-4-metil benzaldehído Alfaesar B23736	0,066

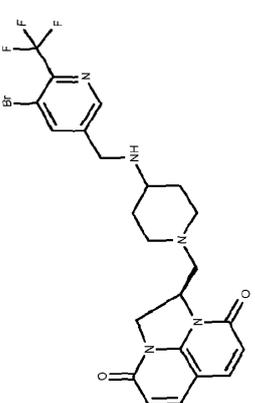
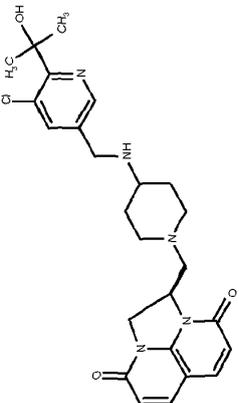
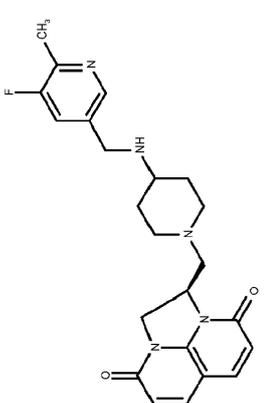
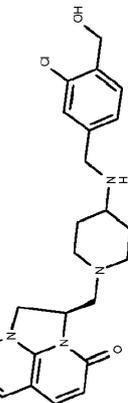
44		2-[4-[(3,4-difluorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 6,94-7,21 (m, 3H); 6,38 (d, 1H); 5,09-4,97 (m, 1H); 4,55 (dd, 2H); 4,37 (dd, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,98-2,88 (m, 1H); 2,75-2,65 (m, 2H); 2,55-2,43 (m, 1H); 2,38-2,18 (m, 2H); 1,91-1,76 (m, 2H); 1,42-1,28 (m, 2H). [ES MS] m/z 428 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	3,4-difluorobenzaldehido Alchich 26,516-0	0,267
45		(2R)-2-[[4-(Trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,69 (s, 1H); 7,94-7,91 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 6,38 (d, 1H); 5,07-4,99 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,42-4,35 (m, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,98-2,93 (m, 1H); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,58-2,49 (m, 1H); 2,38-2,21 (m, 2H); 1,93-1,83 (m, 2H); 1,45-1,34 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	6- (trifluorometil)-3-piridinocarbaldehido Fluorocbem 009397	sal de HCl ensayada abajo
46		hidrocloruro de (2R)-2-[[4-((4-(Trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, DMSO-d ₆): 9,30-9,17 (m, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 6,25 (d, 1H); 5,07-5,01 (m, 1H); 4,37-4,20 (m, 4H); 3,06-2,96 (m, 3H); 2,86-2,72 (m, 2H); 2,26-1,98 (m, 4H); 1,57-1,47 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH ⁺).	como arriba	como arriba	0,078

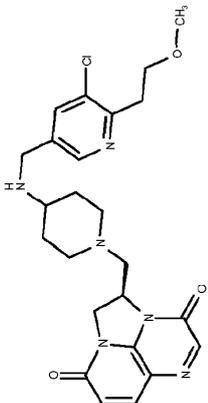
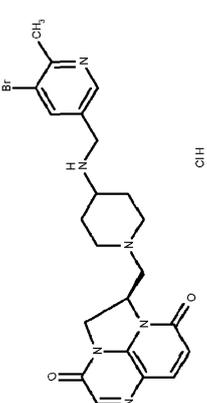
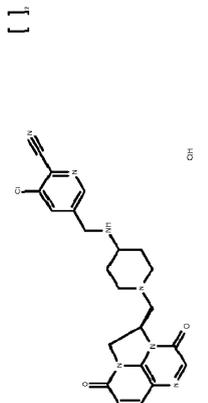
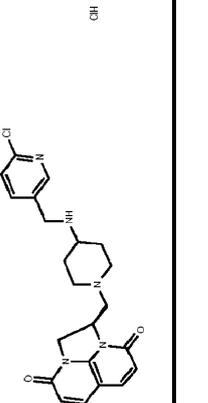
47		(2S)-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 7,83 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,17-7,14 (m, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,06-4,99 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,38 (dd, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,14 (dd, 1H); 2,96-2,90 (m, 1H); 2,72-2,64 (m, 2H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,36-2,30 (m, 1H); 2,27-2,21 (m, 1H); 1,89-1,78 (m, 2H); 1,39-1,25 (m, 2H). [ES MS] m/z 460 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	3,4-diclorobenzaldehído Fluka 35270	0,072
48		(2S)-2-[[4-[(6-(Trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃): 8,66 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 6,37 (d, 1H); 5,09-4,96 (m, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,40 (dd, 1H); 3,90 (s, 2H); 3,13 (dd, 1H); 2,96-2,86 (m, 1H); 2,73 (dd, 1H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,38-2,31 (m, 1H); 2,31-2,20 (m, 2H); 1,93-1,76 (m, 2H); 1,42-1,20 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH ⁺).	Esquema 1 (3N-r)	6-(Trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído Apollo PC4333	2,302
49		3-cloro-5-[(1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinacarbonitrilo	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃ +CD ₃ OD): 8,49 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 6,29 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 5,05-4,93 (m, 1H); 4,51 (dd, 1H); 4,34 (dd, 1H); 3,86 (s, 2H); 3,11-2,89 (m, 2H); 2,73-2,56 (m, 2H); 2,53-2,40 (m, 1H); 2,35-2,14 (m, 2H); 1,91-1,73 (m, 2H); 1,41-1,18 (m, 2H). [ES MS] m/z 451 (MH ⁺).	Esquema 3 (2N)	3-cloro-5-formil-2-piridinacarbonitrilo (Preparación 4 anterior)	0,07
50		dihidrocloruro de 3-cloro-5-[[1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino] metil]-2-piridinacarbonitrilo	[ES MS] m/z 451 (MH ⁺).	Esquema 3 (2N)	como arriba	0,082

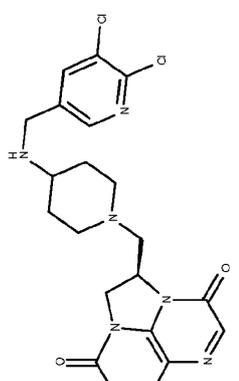
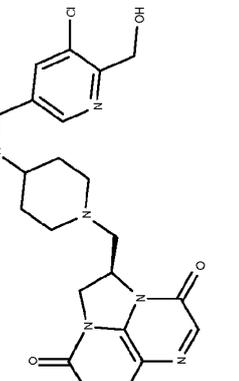
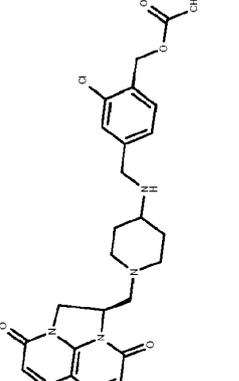
	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	<p>hidrocloruro de (2R)-2-[4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metilamino]-1-piperidinil]metil-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiteno-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CD₃OD): 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H). [ES MS] m/z 485 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>5-bromo-6-metil-3-piridincarbaldéido (Preparación 7 anterior)</p>	<p>0,015</p>
<p>51</p>	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	<p>2-[4-[(5-fluoro-6-metil-3-piridinil)metilamino]-1-piperidinil]metil-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiteno-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,27 (bs, 1H); 7,83-7,55 (m, 2H); 7,61 (bs, 1H); 6,37 (d, 1H); 5,08-5,00 (m, 1H); 4,57-4,52 (m, 1H); 4,45-4,37 (m, 1H); 3,84 (bs, 2H); 3,21-3,15 (m, 1H); 3,02-2,98 (m, 1H); 2,74-2,67 (m, 3H); 2,40-2,22 (m, 2H); 1,94 (bs, 2H); 1,52 (m, 2H). [ES MS] m/z 425 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>5-Fluoro-6-metil-3-piridincarbaldéido (Preparación 5 anterior)</p>	<p>>2,122</p>
<p>52</p>		<p>(2S)-2-[4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metilamino]-1-piperidinil]metil-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiteno-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,32 (s, 1H); 7,82-7,71 (m, 3H); 6,38 (d, 1H); 5,06-4,98 (m, 1H); 4,57-4,51 (m, 1H); 4,42-4,35 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,17-3,12 (m, 1H); 2,97-2,93 (m, 1H); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,55-2,50 (m, 1H); 2,37-2,21 (m, 2H); 1,92-1,83 (m, 2H); 1,44-1,35 (m, 2H).</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>El Ejemplo 26 racémico fue resuelto en sus dos enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa para dar Ejemplo 53</p>	<p>0,830</p>
<p>53</p>						

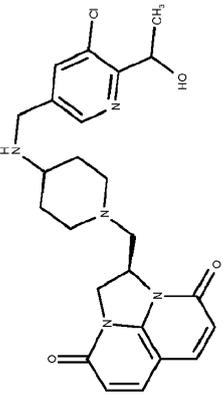
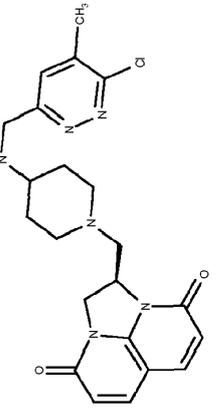
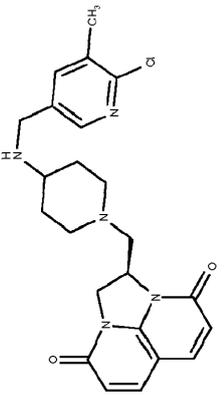
54		<p>(1R)-1-[4-[(6-etil-5-fluoro-3-piperidinil)metil]amino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftridina-4,9-diona</p>	<p>[ES MS] m/z 441 (MH⁺). ¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,29 (d, 1H); 7,54-7,47 (m, 3H); 6,27 (dd, 2H); 5,05-4,97 (m, 1H); 4,57 (dd, 1H); 4,36 (d, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 3,01-2,97 (m, 1H); 2,80 (q, 2H); 2,71-2,64 (m, 2H); 2,58-2,52 (m, 1H); 2,37-2,21 (m, 2H); 1,94-1,84 (m, 2H); 1,48-1,36 (m, 2H); 1,27 (t, 3H). [ES MS] m/z 438 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>6-etil-5-fluoro-3-piridincarbaldéhid (Preparación 6 anterior)</p>	<p>2,188</p>
55		<p>hidrocloruro de (1R)-1-[4-[(5-bromo-6-metil-3-piperidinil)metil]amino]-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CD₃OD): 8,42 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 6,34 (d, 1H); 5,14-5,06 (m, 1H); 4,48-4,46 (m, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,13-3,06 (m, 2H); 2,92-2,72 (m, 3H); 2,64 (s, 3H); 2,35-2,24 (m, 2H); 2,05-1,93 (m, 2H); 1,55-1,37 (m, 2H). [ES MS] m/z 485 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 2 (3N-1)</p>	<p>5-bromo-6-metil-3-piridincarbaldéhid (Preparación 7 anterior)</p>	<p>0,04</p>
56		<p>(1R)-1-[4-([5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piperidinil]metil]amino)-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftridina-4,9-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃+CD₃OD): 8,39 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 6,31 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 5,07-4,95 (m, 1H); 4,76 (s, 2H); 4,56 (dd, 1H); 4,36 (dd, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,09 (dd, 1H); 2,96 (bd, 1H); 2,73-2,59 (m, 2H); 2,54-2,42 (m, 1H); 2,36-2,16 (m, 2H); 1,92-1,75 (m, 2H); 1,42-1,21 (m, 2H). [ES MS] m/z 456 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>5-Cloro-6- (hidroximetil)-3-piridincarbaldéhid. (véase la Preparación 8 anterior)</p>	<p>0,3</p>
57		<p>2-[4-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]metil]amino)-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7,83 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,08-4,96 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,38 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (s, 2H); 3,14 (dd, 1H); 2,95 (s ancho, 1H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,64-2,50</p>	<p>Esquema 1 (3N-r)</p>	<p>4-metil-3- (metiloxi) benzaldéhid Apollo OR11329</p>	<p>1,089</p>

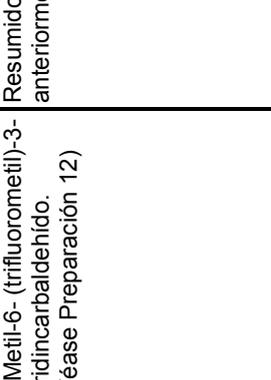
			<p>(m,1H); 2,31 (m, 2H); 2,20 (s,3H); 1,99-1,76 (m,2H); 1,49-1,34 (m,2H). [ES MS] m/z 436 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>5-cloro-6-etil-3-piridincarbonaldehído (Preparación 10 anterior)</p>	
<p>58</p>		<p>(1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-etil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,40 (s,1H); 7,87 (s,1H); 7,51-7,47 (dd,2H); 6,30-6,22 (dd,2H); 5,04-4,95 (m,1H); 4,57-4,51 (dd,1H); 4,41-4,33 (dd,1H); 3,87 (s,2H); 3,13-3,08 (dd,1H); 3,04-3,00 (d ancho,1H); 2,96-2,89 (dd,2H); 2,73-2,64 (m,3H); 2,34-2,19 (m,2H); 1,99-1,90 (t ancho,2H); 1,59-1,50 (m,2H); 1,29-1,24 (t,3H). [ES MS] m/z 453 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>6- (trifluorometil)-3- piridincarbonaldehído Apollo PC4333</p>	<p>0,154</p>
<p>59</p>		<p>hidrocloruro de (1R)-1-[(4-((6- (trifluorometil)-3-piridinil)metil) amino)-1-piperidinil] metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona. (sal hidrocloruro del compuesto del Ejemplo 9)</p>	<p>¹H-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 10,21 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 2H), 6,22 (d, 2H), 5,40 (s ancho, 1H), 4,50-4,36 (m, 4H), 3,80-3,66 (m, 5H), 3,17 (s ancho, 2H), 2,17 (s ancho, 4H). [ES MS] m/z 460 (MH⁺).</p>	<p>Esquema 3 (2N)</p>	<p>5-Metil-6- (trifluorometil)-3-piridincarbonaldehído. (Véase Preparación 12)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>60</p>		<p>(1R)-1-[(4- ((5-metil-6-(trifluorometil) -3-piridinil)metil) amino)-1-piperidinil] metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona</p>	<p>¹H-NMR (d, ppm, CDCl₃):8,42 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,50 (dd,2H); 6,34-6,22 (m,2H); 5,06-4,97 (m,1H); 4,59 (dd, 1H); 4,40-4,32 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,12 (dd,1H); 2,98-2,94 (m, 1H); 2,71-2,64 (m,2H); 2,50 (d, 3H); 2,36-2,20 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H); 1,41-1,24 (m, 3H). ([ES MS] m/z 474 (MH⁺).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5-Metil-6- (trifluorometil)-3-piridincarbonaldehído. (Véase Preparación 12)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>

61		(1R)-1-[[4-({[5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;	1H-NMR (d, ppm, CDCl ₃): 8,54 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,50 (dd, 2H); 6,32 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 5,06-4,97 (m, 1H); 4,59 (dd, 1H); 4,40-4,33 (m, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,12 (dd, 1H); 2,99-2,95 (s, 2H); 2,71-2,64 (m, 2H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,37-2,20 (m, 2H); 1,85 (bt, 2H); 1,41-1,23 (m, 3H). [ES MS] m/z 538 (MH ⁺).	Como Ejemplo 1 (2N)	5-bromo-6- (trifluorometil)-3-piridincarbaldéido (véase Preparación 15)	Resumido anteriormente
62		(1R)-1-[[4-({[5-cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona	1H-NMR (d, ppm, CDCl ₃): 8,34 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,49 (dd, 2H); 6,34-6,22 (m, 2H); 6,15 (s, 1H); 5,07-4,94 (m, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,41-4,30 (m, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,11 (dd, 1H); 2,96 (bd, 1H); 2,73-2,60 (m, 2H); 2,56-2,43 (m, 1H); 2,39-2,16 (m, 2H); 1,85 (bt, 2H); 1,67 (s, 6H); 1,40-1,20 (m, 2H). [ES MS] m/z 484 (MH ⁺).	Como Ejemplo 1 (2N)	5-cloro-6- (1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridincarbaldéido. (Véase Preparación 13)	Resumido anteriormente
63		(1R)-1-[[4-{{(5-fluoro-6-(1-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona	1H-NMR (d, ppm, CDCl ₃): 8,25 (d, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,50 (dd, 2H); 6,31 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 5,06-4,98 (m, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,42-4,35 (m, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,14 (dd, 1H); 3,03-2,99 (m, 1H); 2,72-2,65 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,38-2,23 (m, 2H); 1,96-1,88 (m, 2H); 1,44 (bs, 3H). [ES MS] m/z 424 (MH ⁺).	Como Ejemplo 1	5-fluoro-6-metil-3-piridincarbaldéido (Preparación 5)	Resumido anteriormente
64		(1R)-1-[[4-{{[3-cloro-4-(hidroximetil]fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;	1H-NMR (d, ppm, CDCl ₃): 7,49 (dd, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,24-7,18 (m, 1H); 6,28 (dd, 2H); 5,07-4,94 (m, 1H); 4,76 (s, 2H); 4,57 (dd, 1H); 4,34 (dd, 1H); 3,76 (s, 2H); 3,08 (dd, 1H); 2,99-2,90 (m, 1H); 2,70-2,58 (m, 2H); 2,53-2,40 (m, 1H);		Este compuesto se preparó por hidrólisis del éster del compuesto del Ejemplo 71	Resumido anteriormente

		<p>(2R)-2-((4-[(5-cloro-6-[2-(metiloxietil)-3-piridinil]metilamino)-1-piperidinil]metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>2,36-2,15 (m,2H); 1,92-1,75 (m, 2H); 1,41-1,22 (m,2H); . [ES MS] m/z 455 (MH+).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5-cloro-6-[2-(metiloxietil)-3-piridinil]carbaldehido. (véase Preparación 19)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>65</p>		<p>1H-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 8,35 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,67 (s, 1H); 6,36 (d, 1H); 5,06-4,99 (m, 1H); 4,56-4,50 (m, 1H); 4,40-4,33 (m, 1H); 3,80-3,76 (m, 4H); 3,36 (s, 3H); 3,20 (t, 2H); 3,15-3,10 (m, 1H); 2,93 (bd, 1H); 2,72-2,65 (m, 2H); 2,53-2,46 (m, 1H); 2,23 (dt, 2H); 1,84 (t, 2H); 1,37-1,27 (m, 2H). [ES MS] m/z 485 (MH⁺).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5-bromo-6-metil-3-piridinilcarbaldehido (véase Preparación 7)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>	
<p>66</p>		<p>hidrocloruro de (1R)-1-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil]metilamino)-1-piperidinil]metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-3,8-diona</p>	<p>1H-NMR (δ, ppm, CD₃OD): 8,43 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 6,34 (d, 1H); 5,14-5,06 (m, 1H); 4,48-4,46 (m, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,13-3,05 (m, 2H); 2,92-2,72 (m, 3H); 2,64 (s, 3H); 2,35-2,24 (m, 2H); 2,05-1,93 (m, 2H); 1,55-1,41 (m, 2H). [ES MS] m/z 485 (MH⁺).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>Preparación 4</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>67</p>		<p>dihidrocloruro de 3-cloro-5-[[1-[(2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafiten-2-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinil]carbonitrilo;</p>	<p>1H-NMR (d, ppm, D₂O): 8,71 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,02 (d, 2H); 6,56 (d, 1H); 5,73 (bs, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,35-4,29 (m, 1H); 4,24-4,18 (m, 1H); 3,95-3,87 (m, 1H); 3,78-3,68 (m, 3H); 3,38-3,21 (m, 2H); 2,58 (bt, 2H); 2,19-2,01 (m, 2H). [ES MS] m/z 452 (MH+).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5,6-dicloro-3-piridinilcarbaldehido (véase Preparación 2)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>68</p>		<p>(1R)-1-[(4-[(5,6-dicloro-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftridin-4,9-diona</p>	<p>1H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 8,26 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,51 (dd, 2H); 6,22 (dd, 2H); 5,04-4,89 (m, 1H); 4,49-4,26 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,11-2,97 (m, 2H); 2,92-2,78 (m, 1H); 2,76-2,59 (m, 2H); 2,37-2,17 (m, 2H); 2,08-1,93 (m, 2H);</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5,6-dicloro-3-piridinilcarbaldehido (véase Preparación 2)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>

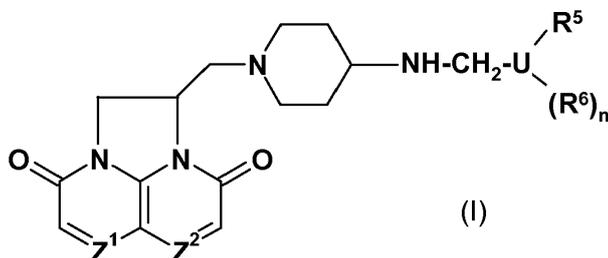
		<p>(2R)-2-[4-{{(5,6-dicloro-3-piridinil)metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen -3,8-diona</p>	<p>1,64-1,40 (m, 2H). [ES MS] m/z 460 (MH+).</p> <p>¹H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 8,23-8,22 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,78-7,75 (d, 1H); 6,40-6,37 (d, 1H); 5,07-4,98 (m, 1H); 4,58-4,52 (dd, 1H); 4,41-4,34 (dd, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,17-3,12 (dd, 1H); 2,95-2,91 (d ancho, 1H); 2,73-2,66 (m, 2H); 2,53-2,43 (m, 1H); 2,38-2,20 (m, 2H); 1,88-1,80 (bt, 2H); 1,39-1,24 (m, 2H). [ES MS] m/z 461 (MH+).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5,6-dicloro-3-piridincarbaldéhid (véase Preparación 2)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>69</p>		<p>(2R)-2-[4-{{(5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil}metil}amino)-1-piperidinil}metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen -3,8-diona</p>	<p>1H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 8,40 (s, 1H); 7,83-7,72 (m, 3H); 6,39 (d, 1H); 5,07-4,99 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 4,58-4,52 (m, 1H); 4,41-4,33 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,15 (dd, 1H); 2,96-2,92 (m, 1H); 2,74-2,66 (m, 2H); 2,53-2,46 (m, 1H); 2,38-2,21 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,36-1,28 (m, 2H). [ES MS] m/z 457 (MH+).</p>	<p>Como Ejemplo 1</p>	<p>5-cloro-6- (hidroximetil)-3-piridincarbaldéhid (véase Preparación 8)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>70</p>		<p>acetato de (2-cloro-4-{{(1-{{(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-nafiridin-1-il}metil}-4-piperidinil)amino}metil}fenil)metilo;</p>	<p>1H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 7,49 (dd, 2H); 7,42-7,33 (m, 2H); 7,30-7,22 (m, 1H); 6,26 (dd, 2H); 5,19 (s, 2H); 5,08-92 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,37 (dd, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,10 (dd, 1H); 3,02-2,91 (m, 1H); 2,72-2,59 (m, 2H); 2,61-2,45 (m, 1H); 2,37-2,17 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,95-1,77 (m, 2H); 1,46-1,31 (m, 2H); . [ES MS] m/z 497 (MH+).</p>		<p>acetato de [4-(bromometil)-2-clorofenil]metilo (véase Preparación 18)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
<p>71</p>						

72		(1R)-1-[(4-[(5-cloro-6-(1-hidroxietil)-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona	<p>¹H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 8,38 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,51-7,47 (dd, 2H); 6,32-6,23 (dd, 2H); 5,16-5,09 (dd, 1H); 5,05-4,96 (m, 1H); 4,60-4,55 (dd, 1H); 4,39-4,32 (dd, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,13-3,08 (dd, 1H); 2,98-2,94 (d ancho, 1H); 2,70-2,63 (bdd, 2H); 2,50-2,47 (m, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); 2,17 (s, 1H); 1,89-1,79 (t, 2H); 1,46-1,44 (d, 3H); 1,35-1,27 (m, 2H). ([ES MS] m/z 470 (MH⁺)).</p>	Como Ejemplo 1	5-cloro-6-(1-hidroxietil)-3-piridincarbaldéhid (véase Preparación 14)	Resumido anteriormente
73		(1R)-1-[(4-[(6-cloro-5-metil-3-piridazini)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;	<p>¹H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 7,50-7,46 (dd, 2H); 7,45 (s, 1H); 6,31-6,23 (q, 2H); 5,03-4,97 (m, 1H); 4,60-4,54 (dd, 1H); 4,38-4,34 (dd, 1H); 4,05 (s, 2H); 3,12-3,07 (dd, 1H); 2,96-2,92 (d ancho, 1H); 2,67-2,63 (m, 2H); 2,56-2,46 (m, 1H); 2,34-2,19 (m, 2H); 1,89-1,73 (t ancho, 2H); 1,41-1,25 (m, 2H). ([ES MS] m/z 441 (MH⁺)).</p>	Como Ejemplo 1	6-cloro-5-metil-3-piridazincarbaldéhid (véase Preparación 16)	Resumido anteriormente
74		(1R)-1-[(4-[(6-cloro-5-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona	<p>¹H-NMR (d, ppm, CDCl₃): 8,14 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,51-7,47 (dd, 2H); 6,31-6,23 (dd, 2H); 5,04-4,96 (m, 1H); 4,60-4,54 (dd, 1H); 4,39-4,31 (dd, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,12-3,07 (dd, 1H); 2,97-2,93 (d ancho, 1H); 2,70-2,63 (m, 2H); 2,48-2,42 (m, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,34-2,19 (m, 2H); 1,88-1,77 (t, 2H); 1,40-1,22 (m, 2H). ([ES MS] m/z 440 (MH⁺)).</p>	Como Ejemplo 1	6-cloro-5-metil-3-piridincarbaldéhid (véase Preparación 17)	Resumido anteriormente

75		<p>hidrocloruro de (2R)-2-[(4-[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenafilen-3,8-diona.</p>	<p>1H-NMR (d, ppm, DMSO-d6): 9,63 (bs, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 6,26 (d, 1H); 5,22 (bs, 1H); 4,48-4,32 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 2,18 (bs, 2H); 1,83 (bs, 2H). ([ES MS] m/z 475 (MH+))</p>	<p>Como Ejemplo 1 (3N)</p>	<p>5-Metil-6-(trifluorometil)-3-piridincarbaldéhid. (Véase Preparación 12)</p>	<p>Resumido anteriormente</p>
----	---	--	---	--------------------------------	--	-------------------------------

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

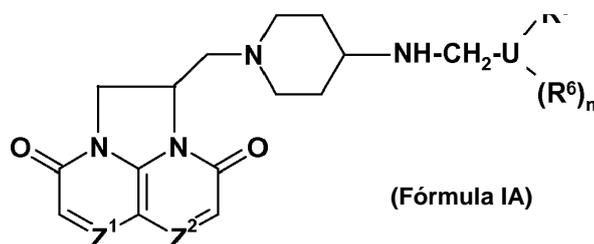
5 uno de Z¹ y Z² es CH o N y el otro es CH;

U representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;

n es 0 ó 1;

10 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre: halo, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₃, NHR⁷, NR^{7A}R^{7B}, alcoxi C₁₋₃, nitro y ciano; o R⁵ puede ser un grupo -C_mH_{2m}-A en el que m es 1-5 y el resto -C_mH_{2m}- puede ser una cadena lineal o ramificada y A se selecciona entre OH, OR⁷, OCOR⁷, OCO₂R⁷, OCONR⁷, OPO₂R⁷ y NH₂, donde cada uno de R⁷, R^{7A}, R^{7B} es independientemente alquilo C₁₋₅.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo:



15

donde:

uno de Z¹ y Z² es CH o N y el otro es CH;

U representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;

20 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre: halo, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, nitro y ciano, y n es 0 ó 1.

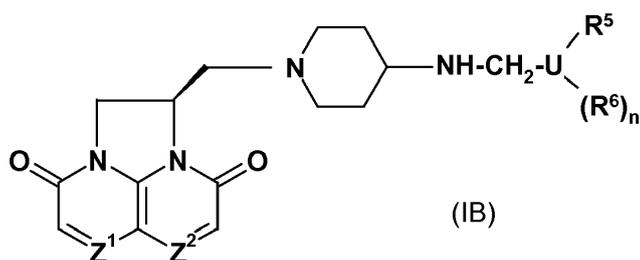
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde en la Fórmula (I) U representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, tiazolilo y tiofenilo.

25 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde cuando n es 0 y R⁵ representa CF₃, OCF₃, Cl, Br, o NO₂; o en donde n = 1 y uno de R⁵ y R⁶ representa Cl y el otro representa Cl, CH₃, C₂H₅, CN, CF₃ o OCF₃.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde U se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y piridazinilo y n es 0 y R⁵ está en la posición para de U con respecto al enlace entre U y el grupo CH₂ al que está unido.

30 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde U se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, n es 1 y uno de R⁵ y R⁶ está en la posición para, y el otro está en la posición meta de U con respecto al enlace entre U y el grupo CH₂ al que está unido.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde la estereoquímica absoluta del compuesto de Fórmula (I) está indicada por la Fórmula (IB):



8. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de:

- (1R)-1-[(4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 5 (2R)-2-[(4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (2R)-2-[(4-[[3,4-diclorofenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 10 (2R)-2-[(4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 5-[[1-[[2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-fluorobenzonitrilo;
- 15 (2R)-2-[(4-[[4-fluoro-3-metilfenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[[5-cloro-4-metil-2-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[(4-[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 20 (1R)-1-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 25 (1R)-1-[(4-[[5-bromo-6-metil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[(4-[[5,6-dimetil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 2-[(4-[[5,6-dimetil-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[[5,6-dicloro-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 30 2-[(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridazinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 35 (1R)-1-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridazinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 2-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 40 2-[(4-[[4-clorofenil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

- 2-[(4-[(3-clorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-metil-3-nitrofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-bromo-4-metil-2-tienil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3,4-dimetilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 5 2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 10 2-[(4-[(4-bromofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-cloro-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (1R)-1-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 15 5-[[1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-3-metil-2-piridinacarbonitrilo;
- 2-[(4-[(6-fluoro-5-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-cloro-3-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 20 2-[(4-[(4-bromo-2-tienil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(4-nitrofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3-cloro-4-(metiloxi)fenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 25 2-[(4-[(5-bromo-2-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-bromo-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(5-cloro-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 2-[(4-[(3,4-difluorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 30 (2R)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- hidrocloruro de (2R)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (2S)-2-[(4-[(3,4-diclorofenil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 35 (2S)-2-[(4-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 3-cloro-5-[[1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinacarbonitrilo;
- dihidrocloruro de 3-cloro-5-[[1-[(1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridinacarbonitrilo;
- 40 (2R)-2-[(4-[(5-bromo-6-metil-3-piridinil)metil]amino)-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

- 2-[[4-[[[5-fluoro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (2S)-2-[[4-[[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 5 (1R)-1-[[4-[[[6-etil-5-fluoro-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[[5-bromo-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona hidroclicloruro;
- 10 (1R)-1-[[4-[[[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 2-[[4-[[[4-metil-3-(metiloxi)fenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona; hidroclicloruro de (1R)-1-[[4-[[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- 15 (1R)-1-[[4-[[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[[5-bromo-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[[5-cloro-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- 20 (1R)-1-[[4-[[[5-fluoro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- 25 dihidroclicloruro de 3-cloro-5-[[[1-[[[2R)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]-2-piridincarbonitrilo;
- (2R)-2-[[4-[[[5,6-dicloro-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- (2R)-2-[[4-[[[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H, 8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;
- 30 acetato de (2-cloro-4-[[[1-[[[1R)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil]-4-piperidinil]amino]metil]fenil]metilo;
- (1R)-1-[[4-[[[5-cloro-6-(1-hidroxi-etil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- 35 (1R)-1-[[4-[[[6-cloro-5-metil-3-piridazinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- (1R)-1-[[4-[[[6-cloro-5-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]etil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;
- e
- 40 hidroclicloruro de (2R)-2-[[4-[[[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona.
9. El compuesto de la reivindicación 8 que es (1R)-1-[[4-[[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona.
10. El compuesto de la reivindicación 8 que es (2R)-2-[[4-[[[5-cloro-6-metil-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona.
- 45 11. El compuesto de la reivindicación 8 que es (1R)-1-[[4-[[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona.

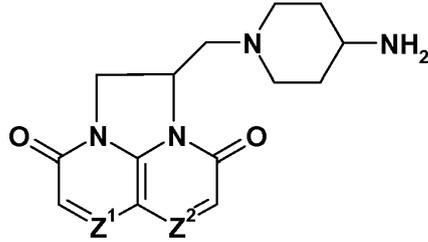
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, para uso en terapia.

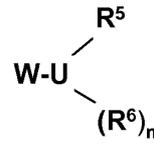
14. Un compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de tuberculosis en mamíferos.

5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de tuberculosis en mamíferos.

16. Un procedimiento para preparar un compuesto de la reivindicación 1, que comprende la reacción entre un compuesto amina de fórmula (IIA) y un compuesto de fórmula (IIB):



(IIA)



(IIB)

10 en donde Z^1 , Z^2 , U, R^5 y R^6 y n son como se definen en la fórmula (I), y W es un resto aldehído $-CH=O$, siendo la reacción una reacción de aminación reductiva, o W es un resto bromometilo $-CH_2Br$.