

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 316**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2003 E 03796699 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1575951**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos, métodos de fabricación de los mismos y su uso en terapia**

30 Prioridad:

06.12.2002 US 431406 P

25.04.2003 US 465583 P

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

05.11.2014

73 Titular/es:

**DEBIOPHARM INTERNATIONAL SA (100.0%)
Forum "après-demain", Chemin Messidor 5-7, CP
5911**

1002 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

**BERMAN, JUDD;
SAMPSON, PETER;
PAULS, HEINZ W.;
RAMNAUTH, JAILALL;
MANNING, DAVID DOUGLAS;
SURMAN, MATTHEW DAVID;
XIE, DEJIAN y
DECORNEZ, HELENE YVONNE**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 518 316 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 heterocíclicos, métodos de fabricación de los mismos y su uso en terapia

- 5 **[0001]** La presente invención se realizó con el apoyo proporcionado por el Instituto Nacional de Salud; el gobierno, por lo tanto, tiene ciertos derechos en la invención.

Introducción

- 10 **[0002]** Las infecciones causadas por o relacionadas con las bacterias son una causa principal de enfermedad en seres humanos en todo el mundo, y la frecuencia de resistencia a los antibióticos estándar ha aumentado drásticamente en la última década. Por lo tanto, existe la necesidad médica insatisfecha y la demanda de nuevos agentes que actúan contra dianas bacterianas.

- 15 **[0003]** Ejemplos de dianas bacterianas potenciales son aquellas enzimas implicadas en la biosíntesis de ácidos grasos. Si bien el mecanismo general de la biosíntesis de ácidos grasos saturados es similar en todos los organismos, los sistemas de la ácido graso sintasa (FAS) varían considerablemente con respecto a su organización estructural. Se cree que los vertebrados y las levaduras poseen una FAS en la que todas las actividades enzimáticas están codificadas en una o dos cadenas de polipéptidos, respectivamente, y la proteína portadora de acilo (ACP) es una parte integral del complejo. En cambio, en FAS bacteriana, se sabe que cada una de las reacciones está catalizada por una enzima monofuncional distinta, y la ACP es una proteína discreta. Por lo tanto, puede ser posible lograr la inhibición selectiva del sistema bacteriano mediante agentes apropiados.

- 25 **[0004]** Una de dichas dianas bacterianas potenciales es la proteína FabI. Se cree que FabI (previamente designada ENVM) funciona como una enoil ACP-reductasa en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de la biosíntesis bacteriana de ácido grasos. Se cree que en este mecanismo, la primera etapa está catalizada por la β -cetoacil-ACP sintasa, que condensa la malonil-ACP con acetil-CoA (FabH, sintasa III). Se cree que en las rondas subsiguientes, se condensa la malonil-ACP con la acil-ACP de cadena creciente (FabB y FabF, sintasas I y II, respectivamente). Se cree que la segunda etapa en el ciclo de elongación es la reducción de cetoéster por β -cetoacil-ACP reductasa dependiente de NADPH (FabG). La posterior deshidratación por β -hidroxiacil-ACP deshidrasa (ya sea FabA o FabZ) conduce a la trans-2-enoil-ACP. Finalmente, en la cuarta etapa, la trans-2-enoil-ACP se convierte en acil-ACP por una enoil-ACP reductasa (Fab I) que dependen de NADH o NADPH. Rondas adicionales de este ciclo, añadiendo dos átomos de carbono por ciclo, finalmente conducirían a palmitoil-ACP (16C), donde el ciclo se detiene en gran parte debido a la inhibición por retroalimentación de Fab I por palmitoil-ACP. Por lo tanto, se cree que FabI es una enzima biosintética principal y es un punto regulador clave en el mecanismo de síntesis general de la biosíntesis bacteriana de ácidos grasos.

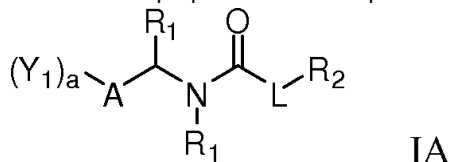
- 35 **[0005]** En algunas bacterias, la etapa final de biosíntesis de ácidos grasos es catalizada por Fab I solamente, en otros por FABK, una reductasa dependiente de NADH y FMN, otros utilizan tanto FabI y FABK.

- 40 **[0006]** WO 01/27103 describe compuestos que son inhibidores de Fab I y que pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

- 45 **[0007]** La presente invención proporciona, en parte, compuestos y composiciones con propiedades inhibitorias de FabI.

Descripción resumida de la invención

- 50 **[0008]** En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA:



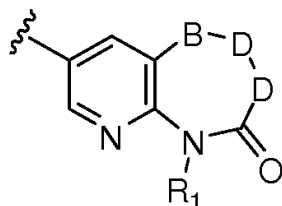
en el que, independientemente para cada caso,

L es un alqueno C₂;

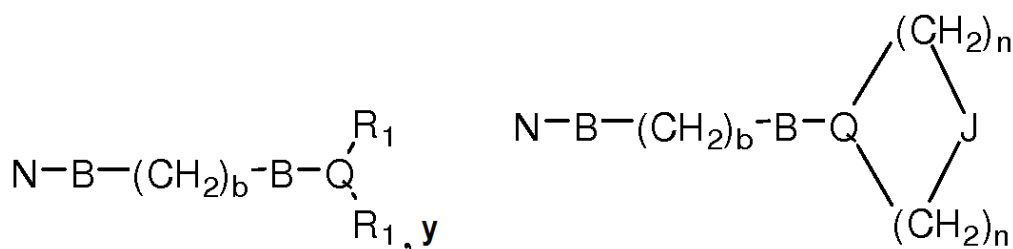
- 60 A es un anillo arilo monocíclico de 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 ó 9 miembros, o un anillo arilo bicíclico de 10 miembros; en el que el anillo heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; y en el que los anillos arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR'', SR'', CN, N(R'')₂, CH₂N(R'')₂, NO₂, CF₃, CO₂R'', CON(R'')₂, COR'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I y -S(O)_rCF₃, en los que R'' es H, alquilo o alcarilo;

- R₁ es, independientemente para cada caso, H, alquilo, cicloalquilo, arilo o alcarilo;

- 65 R₂ es



en el que el grupo B adyacente al grupo D se selecciona del grupo que consiste en: $C(R_1)_2$ y $C=O$;
D se selecciona, independientemente para cada caso, del grupo que consiste en: $C(R_1)_2$, NR_1 , $C=O$;



siempre que los dos grupos D sean diferentes, y en el que para D, B se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $C(R_1)_2$ y $C=O$;
J es NR_1 , CH_2 , CH_2CH_2 u O ;
Q es N o CH;
r es 0, 1 ó 2;
R₁ es tal como se ha definido previamente;
b es un número entero de 0 a 4;
a es 0; y
n es un número entero de 0 a 4;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y una sal o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0010] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una pastilla para la reducción de los niveles bacterianos en un sujeto con una enfermedad relacionada con la bacteria, que comprende un compuesto de la presente invención.

[0011] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica de la presente invención e instrucciones para el uso del mismo.

[0012] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana.

[0013] En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.

[0014] Más generalmente, la presente memoria está dirigida a compuestos con propiedades inhibitoras de FabI, así como otras enzimas. Otros usos para los compuestos y composiciones de la invención serán fácilmente discernibles para los expertos en la materia.

[0015] En parte, la presente memoria se dirige a compuestos que afectarán a múltiples especies, los denominados antibacterianos de "amplio espectro". Alternativamente, se pueden identificar compuestos de la invención que son selectivos para una o más especies de bacterianas u otros no mamíferos, y no para una o más especies de mamíferos (especialmente humanos).

[0016] En parte, la presente memoria se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto con propiedades inhibitoras de FabI.

[0017] Las composiciones de la invención se pueden administrar por uno de una variedad de medios conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de la invención se pueden preparar tal como se describe en este documento y tal como se conoce por los expertos en la materia.

[0018] La actividad antimicrobiana de células completas para las composiciones antibacterianas de la presente memoria se puede determinar mediante la microdilución en caldo usando el procedimiento recomendado por el Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS), Documento M7-A5, "Métodos para las pruebas de sensibilidad de dilución para bacterias que crecen aeróbicamente". Las composiciones de la presente memoria pueden analizarse, por ejemplo, en diluciones en serie de dos veces que varían de 0,06 a 32 mcg/ml. En este ensayo se puede evaluar un panel de hasta 12 o más cepas bacterianas. Un panel puede consistir en, por ejemplo, las siguientes cepas de laboratorio: *Enterococcus faecalis* 29212, *Staphylococcus aureus* 29213, *Staphylococcus aureus* 43300, *Moraxella catarrhalis* 49143, *Haemophilus influenzae* 49247, *Streptococcus pneumoniae* 49619, *Staphylococcus epidermidis* 1024939, *Staphylococcus epidermidis* 1024961, *Escherichia coli* AG100 (AcrAB⁺), *Escherichia coli* AG100A (AcrAB⁻) "*Pseudomonas aeruginosa* K767 (MexAB⁺, OprM⁺), *Pseudomonas aeruginosa* K1119 (MexAB⁻, OprM⁻). La concentración inhibitoria mínima (MIC) se puede determinar a continuación como la concentración más baja de la composición de la invención que inhibía el crecimiento visible. Se puede utilizar un espectrofotómetro para ayudar a determinar el punto final de MIC.

[0019] Ejemplos no limitantes de bacterias que pueden utilizar los compuestos o composiciones antibacterianas de la presente memoria para destruir o inhibir su crecimiento incluyen un miembro del género *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bordetella*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Streptomyces* no limitantes, *Nocardia*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Francisella*, *Pasturella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Erysipelothrix*, *Branhamella*, *Actinobacillus*, *Streptobacillus*, *Listeria*, *Calymmatobacterium*, *Brucella*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Treponema*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Vibrio*, *Proteus*, *Erwinia*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Spirillum*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Legionella*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Borrelia* y *Mycoplasma*, y que incluyen además, pero sin limitación, un miembro de la especie o grupo *Streptococcus* del grupo A, *Streptococcus* del grupo B, *Streptococcus* del grupo C, *Streptococcus* del grupo D, *Streptococcus* del grupo G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus durans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, coagulasa negativo *Staphylococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium leprae*, *Actinomyces israelii*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella*, *Salmonella typhi*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Vibrio cholera*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis*, *Brucella abortus*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia rickettsii*, *Helicobacter pylori* o *Chlamydia trachomatis*.

[0020] En otro caso, los presentes compuestos o composiciones se pueden usar para tratar infecciones bacterianas.

[0021] En ciertos casos, la presente memoria proporciona composiciones antibacterianas de la presente memoria, y métodos de uso de las mismas, para la reducción y disminución de trastornos o condiciones causadas por al menos una de las bacterias en base a un régimen terapéutico. En ciertos aspectos, la presente memoria contempla el seguimiento de dichos trastornos o condiciones como parte de cualquier régimen terapéutico, que se puede administrar a corto plazo y/o a largo plazo. Estos casos de la memoria pueden ser particularmente útiles en los regímenes de atención preventiva.

[0022] En otro caso de la presente memoria, los compuestos o composiciones antibacterianos de la presente memoria se pueden usar en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones o enfermedades relacionadas con cualquiera de las bacterias anteriores. En ciertos casos, la presente memoria está dirigida a un método para la formulación de compuestos de la presente memoria en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0023] En parte, la presente memoria también se refiere a inhibidores y composiciones que comprenden inhibidores de enzimas similares a FabI, ya sea estructural o funcionalmente, tales como, por ejemplo, FaBK que también se cree que juega un papel en la síntesis bacteriana de ácidos grasos.

[0024] En otro caso de la presente memoria, los compuestos antibacterianos de la presente memoria pueden utilizarse para desinfectar una superficie inanimada mediante la administración del compuesto antibacteriano a la superficie inanimada.

[0025] Para la infusión intravenosa continua, por ejemplo, de goteo o empuje, el agente antibacteriano se puede disponer en una solución o suspensión diluida estéril (colectivamente en lo sucesivo "solución inyectable i.v."). La solución inyectable i.v. se puede formular de manera que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionados en una solución de 1 L proporcionaría una dosis, si se administra durante 15 minutos o menos, de al menos la dosis efectiva media, o menos de 100 veces la ED₅₀, o menos de 10 ó 5 veces la ED₅₀. La solución inyectable i.v. se puede formular de manera que la cantidad total de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionados en una solución de 1 L administrada durante 60, 90, 120 ó 240 minutos proporcionaría una dosis ED₅₀ a un paciente, o menos de 100 veces la ED₅₀ o menos de 10 ó 5 veces la ED₅₀. En

otros casos, una sola "bolsa" i.v. proporciona aproximadamente de 0,25 mg a 5000 mg de agente antibacteriano por litro de solución i.v., o de 0,25 mg a 2500 mg, o de 0,25 mg a 1250 mg.

[0026] En otro caso de la memoria, será deseable incluir regímenes o kits de seguimiento o diagnóstico con compuestos antibacterianos de la invención o métodos basados en inhibidores de FabI descritos en este documento, y las instrucciones para el uso de estas composiciones o métodos.

[0027] En otro caso, la presente memoria también proporciona kits que contienen al menos una dosis de una composición de la invención, y a menudo muchas dosis, y otros materiales para un régimen de tratamiento. Por ejemplo, en un caso, un kit de la presente memoria contiene suficiente composición de la invención para de cinco a treinta días y, opcionalmente, equipo y suministros necesarios para medir uno o más índices relevantes para el régimen de tratamiento. En otro caso, los kits de la presente memoria contienen todos los materiales y suministros, incluyendo las composiciones de la invención, para llevar a cabo cualquiera de los métodos de la presente memoria. En aún otro caso, los kits de la presente memoria, tal como se describe anteriormente, incluyen además instrucciones para el uso y administración de las composiciones de la invención.

[0028] La dosificación se puede seleccionar para modular el metabolismo de las bacterias de una manera para inhibir o detener el crecimiento de dichas bacterias o matando dichas bacterias. El experto en la técnica puede identificar esta cantidad tal como se proporciona en este documento, así como mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica.

[0029] Tal como se explica aquí con mayor detalle, la presente memoria permitirá fácilmente el diseño y la implementación de pruebas en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos y mamíferos, necesarias para determinar o adaptar fácilmente la forma y la dosis para cualquier composición de la presente memoria.

[0030] Las realizaciones de la presente invención, otras realizaciones, y sus rasgos y características, serán evidentes a partir de la descripción, dibujos y reivindicaciones que siguen a continuación.

Breve descripción de los dibujos

[0031]

La figura 1 representa el ciclo de biosíntesis bacteriana de ácidos grasos a través de un sistema de la ácido graso sintasa disociada o Tipo II.

La Figura 2 representa una vista simplificada de núcleo en-amida flanqueado por grupos del LHS (lado izquierdo) y RHS (lado derecho).

Las figuras 3a-f representan las estructuras de algunos de los compuestos de la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

Introducción

[0032] La presente memoria está dirigida en parte a nuevas composiciones que inhiben enzimas bacterianas, y a métodos de fabricación y uso de las mismas. En ciertos casos, se pueden hallar inhibidores y otros compuestos de la memoria mediante un esfuerzo de química médica guiado por la estructura.

[0033] Se cree que la biosíntesis bacteriana de ácidos grasos se realiza a través de un sistema de ácido graso sintasa disociada o Tipo II, en contraste con el sistema de Tipo I de mamífero. Se cree que el proceso global se realiza en dos etapas: iniciación y alargamiento cíclico. La enoil-ACP reductasa es parte del ciclo de alargamiento, en el que la malonil-ACP se condensa con una cadena de acilo creciente por la β -cetoacil-ACP sintasa (FabB, FabF, FabH). El β -cetoéster es reducido por la β -cetoacil-ACP reductasa, la cual se deshidrata a continuación a la acil-ACP trans-insaturada. La acil-ACP trans-insaturada se reduce a continuación mediante la enoil-ACP reductasa (Véase la figura 1).

[0034] Se cree que la etapa de la enoil-ACP reductasa es realizada por FabI en *E. coli* y otros organismos gram negativos y *Staphylococci*. En algunos organismos gram-positivos, existen parálogos de FabI. En *Streptococcus pneumoniae*, se cree que la etapa enzimática es realizada por la proteína FabK, que tiene una homología limitada con la proteína FabI de *S. aureus*. En *B. subtilis* y *E. faecalis*, existen genes que codifican tanto FabI como FabK. En *Mycobacterium tuberculosis* existe un parálogo de FabI denominado InhA.

[0035] La enoil-ACP reductasa se cree que es la diana enzimática del producto antimicrobiano triclosán.

[0036] En ciertos casos, el diseño de nuevos análogos que tienen propiedades inhibitoras de FabI se basa en la visualización de los análogos que consisten en un acrilamida central flanqueada por dos grupos relativamente

hidrófobos, convenientemente indicados como lado izquierdo (LHS) y lado derecho (RHS) tal como se establece en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/431406. Esquemáticamente, esto se representa en la figura 2, donde una estructura de tipo mancuerna proporciona una manera de ver algunas de las composiciones de la invención (las desconexiones del enlace central que se prevén en un sentido retrosintético se muestran con líneas de trazos).

Definiciones

[0037] Por conveniencia, antes de la descripción detallada de la presente memoria, ciertos términos empleados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen a continuación. Estas definiciones deben leerse considerando del resto de la descripción y entendidas como por un experto en la materia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la materia.

[0038] Los artículos "un" y "una" se utilizan aquí para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

[0039] Los términos "comprende" y "que comprende" se utilizan en el sentido inclusivo, abierto, lo que significa que pueden incluirse elementos adicionales.

[0040] El término "incluyendo" se usa para significar "incluyendo, pero sin limitación". "Incluyendo" e "incluyendo, pero sin limitación" se utilizan indistintamente.

[0041] El término "FabI" está reconocido en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree que actúa como una proteína portadora de enoil-acil (ACP) reductasa en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de la biosíntesis bacteriana de ácidos grasos. Se cree que esta enzima está ampliamente distribuida en bacterias y plantas.

[0042] El término "inhibidor de enzima" se refiere a cualquier compuesto que evita que una enzima lleve a cabo de forma eficaz sus respectivas funciones bioquímicas. Por lo tanto, un "inhibidor de FabI" es cualquier compuesto que inhibe FabI de llevar a cabo su función bioquímica. La cantidad de inhibición de la enzima por cualquiera de tales compuestos variará y se describe en este documento y en otros documentos.

[0043] El término "agente antibiótico" significará cualquier fármaco que es útil en el tratamiento, prevención o, en cualquier caso, reducción de la gravedad de cualquier trastorno bacteriano, o cualquier complicación del mismo, incluyendo cualquiera de las afecciones, enfermedades o complicaciones derivadas de las mismas y/o descritas en este documento. Los agentes antibióticos incluyen, por ejemplo, cefalosporinas, quinolonas y fluoroquinolonas, penicilinas, penicilinas e inhibidores de beta lactamasa, carbapenems, monobactamas, macrólidos y lincosaminas, glicopéptidos, rifampicina, oxazolidinonas, tetraciclinas, aminoglucósidos, estreptograminas, sulfonamidas, y similares. Otras categorías generales de agentes antibióticos que pueden ser parte de una composición de la invención incluyen aquellos agentes conocidos por los expertos en la materia como antibióticos y que se califican como (con los términos definidos entre comillas): "artículos de fármacos" reconocidos en la Farmacopea de Estados Unidos oficial o el Formulario Nacional oficial (o cualquier suplemento del mismo); "nuevo fármaco" y "nuevo fármaco para animales" aprobados por la FDA de los Estados Unidos, ya que estos términos se utilizan en el Título 21 del Código de los Estados Unidos; cualquier fármaco que requiere la aprobación de una entidad gubernamental, en los Estados Unidos o en el extranjero ("fármaco aprobado"); cualquier fármaco que es necesario para obtener la aprobación regulatoria a fin de cumplir con el 21 USC§ 355 (a) ("fármaco aprobado regulador"); cualquier agente que sea o haya sido objeto de una solicitud de fármaco para humanos bajo la 21 USC§ 379 (g) ("fármaco humano"). (Todas las referencias al código legal para esta definición se refieren a dicho código a partir de la fecha de presentación de esta solicitud). En este documento se describen otros antibióticos, y son conocidos por los expertos en la materia. En ciertos casos, el término "agente antibiótico" no incluye un agente que es un inhibidor de FabI, de modo que las combinaciones de la presente descripción en ciertos casos incluirán un agente que es un inhibidor de FabI y otro agente que no lo es.

[0044] El término "sinérgico" está reconocido en la técnica y se refiere a dos o más componentes que trabajan juntos para que el efecto total sea mayor que la suma del efecto de los componentes.

[0045] El término "enfermedad", tal como se usa aquí, se refiere a cualquier enfermedad causada por o relacionada con la infección por un organismo.

[0046] El término "enfermedad bacteriana", tal como se usa aquí, se refiere a cualquier enfermedad causada por o relacionada con una infección por bacterias.

[0047] El término "polinucleótido(s)" está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. "Polinucleótido(s)" incluyen, sin limitación, ADN de una sola cadena y de doble cadena, ADN que es una mezcla de regiones de una

sola cadena y de doble cadena o regiones de una sola cadena, doble cadena o triple cadena, ARN de una sola cadena o de doble cadena, y ARN que es una mezcla de regiones de una sola cadena y de doble cadena, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser de una sola cadena o, más habitualmente, regiones de doble cadena o triple cadena, o una mezcla de regiones de una sola cadena y doble cadena. Además, "polinucleótido", tal como se utiliza aquí, se refiere a regiones de triple cadena que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las cadenas en tales regiones pueden ser de la misma molécula o de diferentes moléculas. Las regiones pueden incluir todas de una o más de las moléculas, pero más habitualmente implican sólo una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice a menudo es un oligonucleótido. Tal como se utiliza aquí, el término "polinucleótido(s)" incluye también ADN o ARN tal como se describe anteriormente que comprenden uno o más bases modificadas. Por lo tanto, los ADN o ARN con cadenas principales modificadas por la estabilidad o por otras razones son "polinucleótido(s)" tal como ese término se entiende en el presente documento. Además, los ADN o ARN que comprenden bases inusuales, tales como inosina, o bases modificadas, tales como bases tritiladas, por citar sólo dos ejemplos, son polinucleótidos tal como el término se utiliza en el presente documento. Se entenderá que se han realizado una gran variedad de modificaciones al ADN y ARN que sirven para muchos propósitos útiles conocidos por los expertos en la materia. El término "polinucleótido(s)", tal como se emplea aquí, abarca dichas formas modificadas químicamente, enzimáticamente o metabólicamente de polinucleótidos, así como las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo, por ejemplo, células simples y complejas. "Polinucleótido(s)" también abarca polinucleótidos cortos, a menudo referidos como oligonucleótido(s).

[0048] El término "polipéptido(s)" está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados. "Polipéptido(s)" se refiere tanto a cadenas cortas, habitualmente denominadas como péptidos, oligopéptidos y oligómeros, como a cadenas más largas generalmente referidas como proteínas. Los polipéptidos pueden comprender aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos codificados por los genes. "Polipéptido(s)" incluyen los modificados ya sea mediante procesos naturales, tales como procesamiento y otras modificaciones post-traduccionales, pero también mediante técnicas de modificación química. Tales modificaciones están bien descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una voluminosa bibliografía de investigación, y son bien conocidos por los expertos en la materia. Se entenderá que el mismo tipo de modificación puede estar presente en el mismo grado o grado variable en varios sitios en un polipéptido determinado. Además, un polipéptido determinado puede comprender muchos tipos de modificaciones. Las modificaciones pueden tener lugar en cualquier parte en un polipéptido, incluyendo el esqueleto peptídico, las cadenas laterales de los aminoácidos, y los extremos amino o carboxilo terminales. Las modificaciones incluyen, por ejemplo, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un grupo hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cisteína, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, formación de anclajes GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, glicosilación, unión a lípidos, sulfatación, gamma-carboxilación de residuos de ácido glutámico, hidroxilación y ADP-ribosilación, selenoilación, sulfatación, la adición mediada por ARN de transferencia de aminoácidos a proteínas, tales como arginilación, y ubiquitinación. Véase, por ejemplo, PROTEINS – STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2ª ed., T.E. Creighton, W.H. Freeman and Company, Nueva York (1993) y Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects. págs. 1-12 en POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B.C. Johnson, Ed., Academic Press, Nueva York (1983); Seifter et al., Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990) y Rattan et al, Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging, Ann. NY Acad. Sci. 663: 48-62 (1992). Los polipéptidos pueden ser ramificados o cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y circulares ramificados pueden resultar de procesos naturales posteriores a la traducción y pueden producirse también mediante métodos totalmente sintéticos.

[0049] El término "cis" está reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de tal manera que los átomos o grupos están en el mismo lado del doble enlace. Las configuraciones cis a menudo son etiquetadas como configuraciones (Z).

[0050] El término "trans" está reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de tal manera que los átomos o grupos están en los lados opuestos del doble enlace. Las configuraciones trans a menudo son etiquetadas como configuraciones (E).

[0051] El término "enlace covalente" está reconocido en la técnica y se refiere a un enlace entre dos átomos donde los electrones son atraídos electrostáticamente a ambos núcleos de los dos átomos, y el efecto neto del aumento de la densidad de electrones entre los núcleos contrarresta la repulsión internuclear. El término enlace covalente incluye enlaces coordinados cuando el enlace es con un ion metálico.

[0052] El término "agente terapéutico" está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier grupo químico que es una sustancia biológicamente, fisiológicamente o farmacológicamente activa que actúa de forma local o sistémica en un sujeto. Los ejemplos de agentes terapéuticos, también conocidos como "fármacos", se describen en las referencias bibliográficas conocidas como el Índice de Merck, el Physicians Desk Reference, y The Pharmacological Basis of Therapeutics, e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias

utilizadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, curación o mitigación de una enfermedad o un trastorno; sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberlos colocado en un medio fisiológico. Los agentes antibióticos e inhibidores de Fab I/Fab K son ejemplos de agentes terapéuticos.

[0053] El término "efecto terapéutico" está reconocido en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente en seres humanos causado por una sustancia farmacológicamente activa. Así pues, el término significa cualquier sustancia destinada para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o en la potenciación del desarrollo y/o condiciones físicas o mentales deseables en un animal o humano. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de dicha sustancia que produce un cierto efecto local o sistémico deseado en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia variará dependiendo de la condición del sujeto y la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, ciertas composiciones de la presente descripción se pueden administrar en una cantidad suficiente para producir una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

[0054] Los términos "biblioteca combinatoria" o "biblioteca" están reconocidos en la técnica y se refieren a una pluralidad de compuestos, que pueden denominarse "miembros", sintetizados o preparados en cualquier caso a partir de uno o más materiales de partida mediante el empleo del mismo o diferentes reactivos o condiciones de reacción en cada reacción en la biblioteca. Existe un conjunto de otros términos de relevancia para las bibliotecas combinatorias (así como otras tecnologías). El término "etiqueta de identificación" está reconocido en la técnica y se refiere a un medio para registrar una etapa en una serie de reacciones utilizadas en la síntesis de una biblioteca química. El término "inmovilizado" está reconocido en la técnica y, cuando se usa con respecto a una especie, se refiere a una condición en que la especie se fija a una superficie con una fuerza de atracción más fuerte que las fuerzas de atracción que están presentes en el medio de uso previsto de la superficie, y que actúa sobre la especie. El término "soporte sólido" está reconocido en la técnica y se refiere a un material que es una matriz insoluble, y puede (opcionalmente) tener una superficie rígida o semirígida. El término "enlazador" está reconocido en la técnica y se refiere a una molécula o grupo de moléculas que conectan un soporte, incluyendo un soporte sólido o soporte polimérico, y un miembro de la biblioteca combinatoria. El término "soporte polimérico" está reconocido en la técnica y se refiere a un polímero soluble o insoluble al que se puede unir covalentemente un grupo químico mediante la reacción con un grupo funcional del soporte polimérico. El término "grupo funcional de un soporte polimérico" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo químico de un soporte polimérico que puede reaccionar con un grupo químico para formar un aminoéster en soporte de polímero.

[0055] El término "sintético" está reconocido en la técnica y se refiere a la producción mediante síntesis química o enzimática in vitro.

[0056] El término "compuesto meso" está reconocido en la técnica y se refiere a un compuesto químico que tiene al menos dos centros quirales pero es aquiral debido a un plano o punto de simetría.

[0057] El término "quiral" está reconocido en la técnica y se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su imagen especular. Una "molécula proquiral" es una molécula que tiene el potencial de convertirse en una molécula quiral en un proceso particular.

[0058] El término "estereoisómeros" está reconocido en la técnica y se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. En particular, "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. "Diastereómeros", por otro lado, se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

[0059] Además, un "proceso estereoselectivo" es aquel que produce un estereoisómero particular de un producto de reacción con preferencia a otros posibles estereoisómeros de ese producto. Un "proceso enantioselectivo" es aquel que favorece la producción de uno de los dos posibles enantiómeros de un producto de reacción.

[0060] El término "regioisómeros" está reconocido en la técnica y se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la conectividad de los átomos. Por consiguiente, un "proceso regioselectivo" es aquel que favorece la producción de un regioisómero particular sobre otros, por ejemplo, la reacción produce un aumento estadísticamente significativo en el rendimiento de un determinado regioisómero.

[0061] El término "epímeros" está reconocido en la técnica y se refiere a moléculas con constitución química idéntica y que contiene más de un estereocentro, pero que difieren en la configuración en sólo uno de estos estereocentros.

[0062] El término "ED₅₀" está reconocido en la técnica. En ciertos casos, ED₅₀ significa la dosis de un fármaco que produce el 50% de su respuesta o efecto máximo, o alternatively, la dosis que produce una respuesta predeterminada en el 50% de los sujetos o preparaciones de prueba. El término "LD₅₀" está reconocido en la técnica. En ciertos casos, LD₅₀ significa la dosis de un fármaco que es letal en el 50% de los sujetos de prueba. El término "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definida como LD₅₀/ED₅₀.

[0063] El término "K_i" está reconocido en la técnica y se refiere a la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

[0064] El término "antimicrobiano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos de la presente descripción para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios, tales como bacterias, hongos, protozoos y virus.

[0065] El término "antibacteriano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos de la presente descripción para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias.

[0066] El término "microbio" está reconocido en la técnica y se refiere a un organismo microscópico. En ciertos casos, el término microbio se aplica a las bacterias. En otros casos, el término se refiere a formas patógenas de un organismo microscópico.

[0067] El término "profármaco" está reconocido en la técnica y pretende abarcar compuestos que, bajo condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes antibacterianos de la presente descripción. Un método habitual para producir un profármaco es seleccionar grupos que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto deseado. En otros casos, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped o las bacterias diana.

[0068] El término "relación estructura-actividad" o "(SAR)" está reconocido en la técnica y se refiere a la forma en que la alteración de la estructura molecular de un fármaco u otro compuesto altera su interacción con un receptor, enzima, ácido nucleico u otra diana y similares.

[0069] El término "alifático" está reconocido en la técnica y se refiere a un alcano, alqueno o alquino lineal, ramificado, cíclico. En ciertos casos, los grupos alifáticos en la presente descripción son lineales o ramificados y tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

[0070] El término "alquilo" está reconocido en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertos casos, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada) y, alternatively, aproximadamente 20 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilos tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y de forma alternativa aproximadamente 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura de anillo. El término "alquilo" también se define para incluir alquilos halosustituidos.

[0071] Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") "incluye alquilos sustituidos", que se refiere a grupos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo (tal como un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo formilo, o un grupo acilo), un grupo tiocarbonilo (tal como un grupo tioéster, un grupo tioacetato, o un grupo tioformiato), un grupo alcóxido, un grupo fosforilo, un grupo fosfonato, un grupo fosfinato, un grupo amino, un grupo amido, un grupo amidina, un grupo imina, un grupo ciano, un grupo nitró, un grupo azido, un grupo sulfhidrilo, un grupo alquiltio, un grupo sulfato, un grupo sulfonato, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfonamido, un grupo sulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo aralquilo, o un grupo aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la materia que los grupos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar a su vez sustituidos. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato), y grupos sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos, y ésteres), -CN y similares. Los alquilos sustituidos de ejemplo se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente con alquilos, alquénilos, alcóxidos, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CN, y similares.

[0072] El término "aralquilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

[0073] Los términos "alquénilo" y "alquínilo" están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

[0074] A menos que se especifique de otro modo el número de carbonos, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, de forma alternativa de uno a aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura de esqueleto. Del mismo modo, "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares.

[0075] El término "heteroátomo" está reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

[0076] El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden referirse como "heteroarilo" o "heteroaromáticos". "El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes descritos anteriormente, por ejemplo, grupos halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, grupos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos.

[0077] Los términos orto, meta y para están reconocidos en la técnica y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituídos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

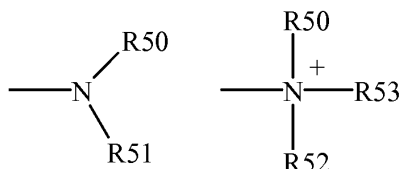
[0078] Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" están reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras de anillo de 3 a aproximadamente 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a aproximadamente 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromoeno, xanteno, phenoxanteno, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazán, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con dichos sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un grupo heterociclilo, aromático o heteroaromático, -CF₃, CN, o similares.

[0079] Los términos "policiclilo" o "grupo policíclico" están reconocidos en la técnica y se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclilo puede estar sustituido con dichos sustituyentes descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un grupo heterociclilo, aromático o heteroaromático, -CF₃, CN, o similares.

[0080] El término "carbociclo" está reconocido en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

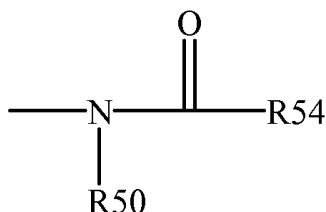
[0081] El término "nitro" está reconocido en la técnica y se refiere a NO₂; el término "halógeno" está reconocido en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SO₂-. "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición recogida en 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" por Cotton y Wilkinson.

[0082] Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, un grupo que puede representarse por las fórmulas generales:



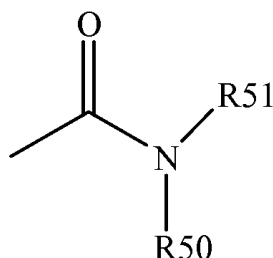
en las que R50, R51 y R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$, o R50 y R51, tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 al 8 átomos en la estructura del anillo; R61 representa un grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertos casos, sólo uno de R50 o R51 puede ser un carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otros casos, R50 y R51 (y opcionalmente R52) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(CH_2)_m-R61$. Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, tal como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

[0083] El término "acilamino" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 es como se definió anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 son como se definieron anteriormente.

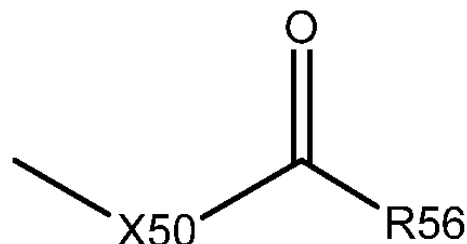
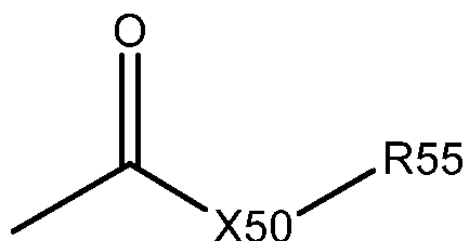
[0084] El término "amido" está reconocido en la técnica como un carbonilo sustituido con amina e incluye un grupo que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se definieron anteriormente. Ciertos casos de la amida en la presente descripción no incluirán imidas que pueden ser inestables.

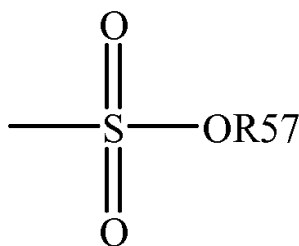
[0085] El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de azufre unido al mismo. En ciertos casos, el grupo "alquiltio" se representa por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo y -S- $-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 se han definido anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

[0086] El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye grupos, tales como los que se pueden representar por las fórmulas generales:



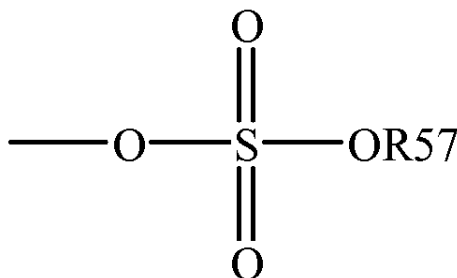
en el que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 se han definido anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno y R55 es tal como se ha definido anteriormente, el grupo se denomina en el presente documento como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X50 es un oxígeno y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior es reemplazado por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbonilo". Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "tioléster". Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiolcarboxílico". Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tiolformiato". Por otra parte, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído". Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que transforma el alquilo en éter es o se parece a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, $-O-(CH_2)_m-R61$, en el que m y R61 se han descrito anteriormente.

[0087] El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que puede representarse por la fórmula general:



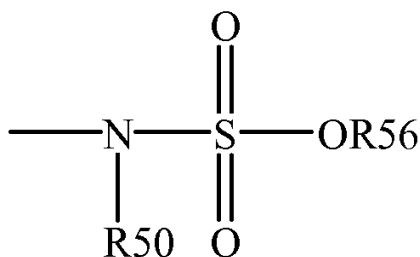
en la que R57 es una pareja de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo.

[0088] El término "sulfato" está reconocido en la técnica e incluye un grupo que puede representarse por la fórmula general:



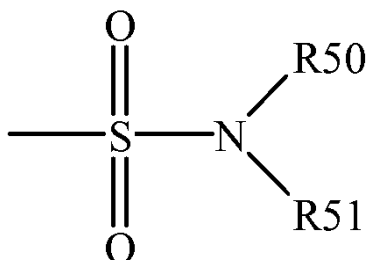
en el que R57 es tal como se ha definido anteriormente.

[0089] El término "sulfonamido" está reconocido en la técnica e incluye un grupo que puede representarse por la fórmula general:



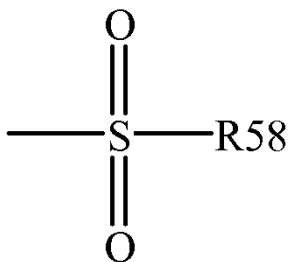
en la que R50 y R56 son como se han definido anteriormente.

[0090] El término "sulfamóilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que puede representarse por la fórmula general:



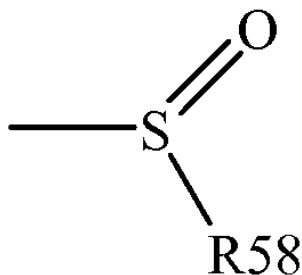
en la que R50 y R51 son como se han definido anteriormente.

[0091] El término "sulfonilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que puede representarse por la fórmula general:



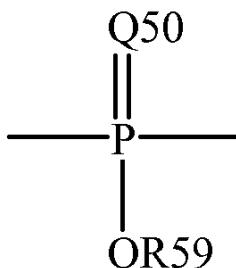
en el que R58 es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0092] El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que puede representarse por la fórmula general:

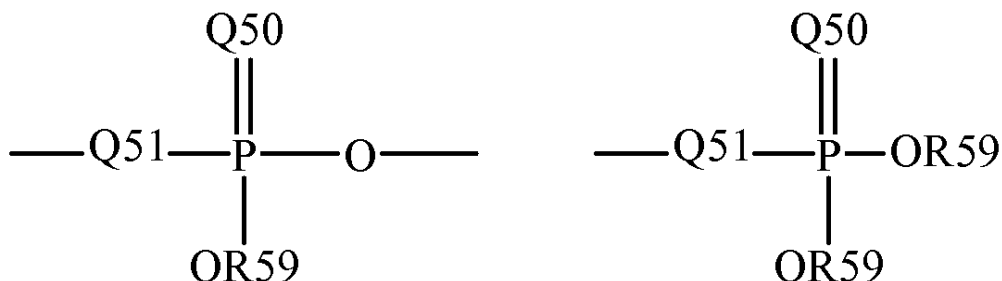


en el que R58 se ha definido anteriormente.

[0093] El término "fosforilo" está reconocido en la técnica y puede representarse, en general, por la fórmula:

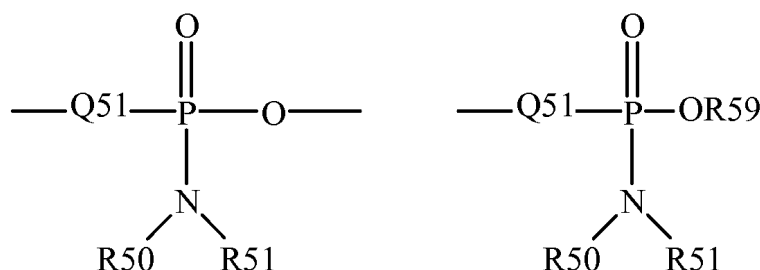


en el que Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un grupo alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse por las fórmulas generales:



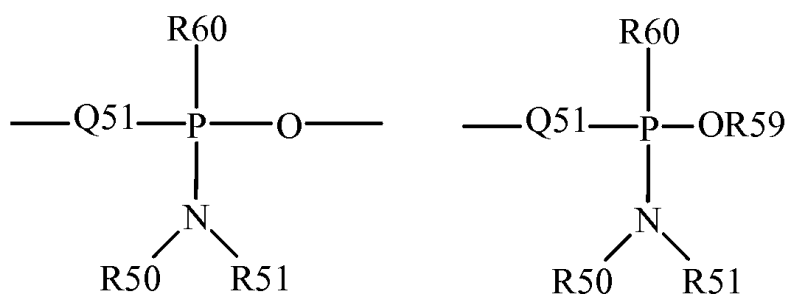
en las que Q50 y R59, cada uno independientemente, se han definido anteriormente, y Q51 representa O, S o N. Cuando Q50 es S, el grupo fosforilo es un "fosforotioato".

[0094] El término "fosforamidita" está reconocido en la técnica y puede representarse en las fórmulas generales:



en las que Q51, R50, R51 y R59 son como se han definido anteriormente.

[0095] El término "fosfonamidito" está reconocido en la técnica y puede representarse en las fórmulas generales:



en las que Q51, R50, R51 y R59 son como se han definido anteriormente, y R60 representa un alquilo inferior o un arilo.

[0096] Pueden realizarse sustituciones análogas a grupos alquénilo y alquínilo para producir, por ejemplo, aminoalquénilos, aminoalquínilos, amidoalquénilos, amidoalquínilos, iminoalquénilos, iminoalquínilos, tioalquénilos, tioalquínilos, alquénilos o alquínilos sustituidos con carbonilo.

[0097] La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en la misma estructura en otro lugar.

[0098] El término "selenoalquilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido unido al mismo. "Selenoéteres" de ejemplo que pueden estar sustituidos en el alquilo se seleccionan de uno de -Se-alquilo, -Se-alquénilo, -Se-alquínilo, y -Se-(CH₂)_m-R61, estando m y R61 definidos anteriormente.

[0099] Los términos triflilo, tosilo, mesilo, y nonaflilo están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato, y nonaflato están reconocidos en la técnica y se refieren a los grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato, y éster de nonafluorobutanosulfonato y las moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

[0100] Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo y, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de capacidad ordinaria en la técnica aparece en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta habitualmente en una tabla titulada Lista estándar de abreviaturas.

[0101] Ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente descripción pueden existir en formas geométricas particulares o estereoisoméricas. Además, los compuestos de la presente descripción también pueden ser ópticamente activos. La presente descripción contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis- y trans-, enantiómeros *R*- y *S*-, diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la descripción. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, están destinados a ser incluidos en esta descripción.

[0102] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente descripción, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la separación de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

[0103] Se entenderá que "sustitución" o "sustituido por" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta de forma espontánea una transformación, tal como reorganización, ciclación, eliminación u otra reacción.

[0104] El término "sustituido" también se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, sustituyentes aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en este documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta descripción, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta descripción no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

[0105] Para los propósitos de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67a ed., 1986-87, dentro de la cubierta. También para los propósitos de esta descripción, el término "hidrocarburo" se contempla que incluya todos los compuestos permisibles que tienen al menos un hidrógeno y un átomo de carbono. En un aspecto amplio, los hidrocarburos permisibles incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, que pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0106] El término "grupo protector" está reconocido en la técnica y se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores ha sido revisado por Greene y Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis* (2ª ed, Wiley: Nueva York, 1991).

[0107] El término "grupo protector de hidroxilo" está reconocido en la técnica y se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo hidroxilo contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluye, por ejemplo, bencilo u otros grupos ésteres o éteres adecuados conocidos en la técnica.

[0108] El término "grupo protector de carboxilo" está reconocido en la técnica y se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo de ácido carboxílico, tal como el extremo C-terminal de un aminoácido o péptido o un sustituyente ácido o de anillo de hidroxil azepina, frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos e incluye. Ejemplos de grupos protectores para grupos carboxilo incluyen, por ejemplo, éster de bencilo, éster de ciclohexilo, éster de 4-nitrobencilo, éster t-butilico, éster de 4-piridilmetilo, y similares.

[0109] El término "grupo de bloqueo de amino" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo que evitará que un grupo amino participe en una reacción llevada a cabo sobre algún otro grupo funcional, pero que puede eliminarse de la amina cuando se desee. Tales grupos son discutidos en el capítulo 7 de Greene y Wuts, antes citada, y por Barton, Protective Groups in Organic Chemistry, capítulo 2 (McOmie, ed., Plenum Press, Nueva York, 1973). Ejemplos de grupos adecuados incluyen grupos protector de acilo, tales como, para ilustrar, formilo, dansilo, acetilo, benzoilo, trifluoroacetilo, succinilo, metoxisuccinilo, bencilo y bencilo sustituido, tal como 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, y trifenilmetilo; los de la fórmula $-\text{COOR}$, en la que R incluye grupos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2, 2-tricloroetilo, 1-metil-1-feniletilo, isobutilo, t-butilo, t-amilo, vinilo, alilo, fenilo, bencilo, p-nitrobencilo, o-nitrobencilo, y 2,4-diclorobencilo; grupos acilo y acilo sustituidos, tales como formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, y p-metoxibenzoilo; y otros grupos, tales como metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, p-bromobenzenosulfonilo, p-nitrofeniletilo, y p-toluenosulfonilo-aminocarbonilo. Los grupos de bloqueo de amino preferidos son bencilo ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), acilo $[\text{C}(\text{O})\text{R}_1]$ o SiR_3 , en los que R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halometilo, o 2-halo-sustituido-(alcoxi $\text{C}_2\text{-C}_4$), grupos protectores de uretano aromáticos como, por ejemplo, carbonilbenciloxi (Cbz); y grupos protectores de uretano alifático, tales como t-butiloxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

[0110] La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo inferior, m, n, p y similares, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en la misma estructura en otro lugar.

[0111] El término "grupo aceptor de electrones" está reconocido en la técnica, y se refiere a la tendencia de un sustituyente para atraer electrones de valencia de los átomos vecinos, es decir, el sustituyente es electronegativo con respecto a los átomos vecinos. Una cuantificación del nivel de capacidad de aceptación de electrones viene dada por la constante sigma (σ) Hammett (ρ). Esta constante conocida se describe en muchas referencias, por ejemplo, March, Advanced Organic Chemistry 251-59 (McGraw Hill Book Company: Nueva York, 1977). Los valores de la constante de Hammett son generalmente negativos para los grupos donantes de electrones ($\sigma(\text{P}) = -0,66$ para NH_2) y positivos para los grupos aceptores de electrones ($\sigma(\text{P}) = 0,78$ para un grupo nitro), $\sigma(\text{P})$ indicando la sustitución para. Los grupos aceptores de electrones de ejemplo incluyen nitro, acilo, formilo, sulfonilo, trifluorometilo, ciano, cloruro, y similares. Los grupos donantes de electrones de ejemplo incluyen amino, metoxi, y similares.

[0112] El término "aminoácido" está reconocido en la técnica y se refiere a todos los compuestos, ya sean naturales o sintéticos, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad de ácido, incluyendo análogos y derivados de aminoácidos. Los términos "residuo de aminoácido" y "residuo de péptido" están reconocidos en la técnica y se refieren a un aminoácido o molécula de péptido sin el $-\text{OH}$ de su grupo carboxilo. El término "residuo de aminoácido" incluye además análogos, derivados y congéneres de cualquier aminoácido específico referido en el presente documento, así como los derivados de aminoácidos protegidos en C-terminal o N-terminal (por ejemplo, modificados con un grupo protector de N-terminal o C-terminal. Los nombres de los aminoácidos naturales se abrevian en el presente documento de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC-IUB.

[0113] Una secuencia de péptido "invertida" o "retro", tal como se describe en el presente documento, se refiere a esa parte de una secuencia global de residuos de aminoácidos unidos covalentemente (o análogos o miméticos de los mismos), en los que la dirección normal de carboxilo a amino de la formación del enlace peptídico en el esqueleto de aminoácidos se ha invertido de forma que, leyendo en la dirección convencional de izquierda a derecha, la parte amino del enlace peptídico precede (en lugar de sigue) la parte carbonilo. Véase, en general, Goodman et al. Accounts of Chem. Res. 12: 423 (1979).

[0114] Los péptidos de orientación invertida descritos en el presente documento incluyen (a) aquellos en los que uno o más residuos amino terminales se convierten a una orientación inversa ("rev") (produciendo de este modo un segundo "extremo carboxilo" en la parte más a la izquierda de la molécula), y (b) aquellos en los que uno o más residuos carboxilo terminales se convierten a una orientación inversa ("rev") (produciendo un segundo "extremo amino" en la parte más a la derecha de la molécula). Un enlace peptídico (amida) no puede formarse en la interfaz entre un residuo de orientación normal y un residuo de orientación inversa.

[0115] Por lo tanto, ciertos compuestos de péptidos invertidos de la memoria pueden formarse mediante la utilización de un grupo de mimético de aminoácido apropiado para ligar las dos partes adyacentes de las secuencias representadas anteriormente utilizando un enlace peptídico inverso (amida invertida).

[0116] La dirección invertida del enlace en tales compuestos generalmente, además, requerirán la inversión de la configuración enantiomérica de los residuos de aminoácidos invertidos con el fin de mantener una orientación espacial de cadenas laterales que sea similar a la del péptido no invertido. La configuración de aminoácidos en la parte invertida de los péptidos es generalmente (D), y la configuración de la parte no invertida es generalmente (L). Las configuraciones opuestas o mixtas son aceptables cuando sea apropiado para optimizar una actividad de unión.

[0117] El término "ácido nucleico" está reconocido en la técnica y se refiere a polinucleótidos, tales como ácido desoxirribonucleico (ADN), y, cuando sea apropiado, ácido ribonucleico (ARN). El término también debe entenderse

que incluye, como equivalentes, análogos de ARN o ADN fabricados a partir de análogos de nucleótidos, y, aplicable a la realización que se describe, monocatenario (tal como sentido o antisentido) y polinucleótidos de doble cadena.

[0118] Los términos "gen" o "gen recombinante" están reconocidos en la técnica y se refieren a un ácido nucleico que comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido, incluyendo tanto secuencias exónicas y (opcionalmente) intrónicas.

[0119] El término "construcción génica" está reconocido en la técnica y se refiere a un vector, plásmido, genoma viral o similar, que incluye una "secuencia codificante" de un polipéptido o que, de cualquier modo, es transcribible a un ARN biológicamente activo (por ejemplo, antisentido, señuelo, ribozima, etc), puede transfectar células, en ciertas realizaciones células de mamíferos, y puede provocar la expresión de la secuencia codificante en células transfectadas con el constructo.

[0120] El término "homología" está reconocido en la técnica y se refiere a la similitud de secuencia entre dos péptidos o entre dos moléculas de ácido nucleico.

[0121] El término "unido operativamente" está reconocido en la técnica y se refiere a la relación entre dos regiones de ácidos nucleicos, significa que están funcionalmente relacionadas entre sí.

[0122] El término "célula huésped" está reconocido en la técnica y se refiere a una célula transducida con un vector de transferencia específico. La célula se selecciona opcionalmente a partir de células in vitro, tales como las derivadas de cultivo de células, las células ex vivo, tales como las derivadas de un organismo, y células in vivo, tales como las de un organismo. "Células huésped recombinantes" se refiere a células que han sido transformadas o transfectadas con vectores construidos utilizando técnicas de ADN recombinante.

[0123] Los términos "proteína recombinante", "proteína heteróloga" y "proteína exógena" están reconocidos en la técnica y se utilizan indistintamente para referirse a un polipéptido que es producido por técnicas de ADN recombinante, en las que, en general, el ADN que codifica el polipéptido se inserta en un vector de expresión adecuado que a su vez se utiliza para transformar una célula huésped para producir la proteína heteróloga. Es decir, el polipéptido se expresa a partir de un ácido nucleico heterólogo.

[0124] El término "elemento regulador" está reconocido en la técnica y se refiere a secuencias de nucleótidos (tales como secuencias de ADN) que inducen o controlan la transcripción de secuencias codificantes de proteínas con las que están unidas operativamente. Ejemplos de elementos reguladores clasificados por función incluyen señales de iniciación, potenciadores, promotores y similares. Los ejemplos de elementos reguladores se describen en Goeddel; Methods in Enzymology 185 (1990). En ciertos casos, la transcripción de un gen u otro ADN está bajo el control de una secuencia promotora (u otro elemento regulador) que controla la expresión de una secuencia codificante en un tipo de célula en el que se pretende la expresión. Se conocen una variedad de promotores clasificados por función. El término "promotor específico de tejido" significa una secuencia de ADN que sirve como un promotor, es decir, regula la expresión de una secuencia de ADN seleccionada unida operativamente al promotor, y que realiza la expresión de la secuencia de ADN seleccionada en células específicas de un tejido, tal como células de origen urogenital, por ejemplo, células renales, o células de origen neural, por ejemplo, células neuronales. El término también cubre los llamados promotores "con fugas", que regulan la expresión de un ADN seleccionado principalmente en un tejido, pero que causan la expresión en otros tejidos también. El término promotor "inducible" se refiere a un promotor que se encuentra bajo la regulación ambiental o de desarrollo. El término promotor "constitutivo" se refiere a un promotor que es activo bajo la mayoría de condiciones ambientales y de desarrollo.

[0125] El término "transfección" está reconocido en la técnica y se refiere a la introducción de un ácido nucleico, por ejemplo, un vector de expresión, en una célula receptora, que en ciertos casos puede ser mediante transferencia génica mediada por el ácido nucleico. "Transformación", tal como se usa con respecto a ácido nucleico transfectado, es un término reconocido en la técnica y se refiere a un proceso en el que el genotipo de una célula cambia como resultado de la captación celular de ácido nucleico exógeno.

[0126] El término "vector de transferencia" está reconocido en la técnica y se refiere a una primera molécula de ácido nucleico al que un segundo ácido nucleico se ha unido, e incluye, por ejemplo, plásmidos, cósmidos o fagos (como se discute en detalle a continuación). En ciertos casos de la presente memoria, el agente terapéutico es el segundo ácido nucleico. Un tipo de vector de transferencia es un episoma, es decir, un ácido nucleico capaz de replicación extra-cromosómica.

[0127] En ciertos casos, un vector de transferencia puede ser un "vector de expresión", que se refiere a un constructo de ADN replicable usado para expresar ADN que codifica la proteína deseada y que incluye una unidad transcripcional que comprende un ensamblaje de (i) elemento o elementos genéticos que tienen un papel regulador en la expresión génica, por ejemplo, promotores, operadores o potenciadores, unidos operativamente a (ii) una secuencia de ADN que codifica una proteína deseada que se transcribe en ARNm y se traduce en proteína, y (iii) las secuencias de inicio de la transcripción y traducción y secuencias de terminación apropiadas. En ciertos casos, el agente terapéutico es la secuencia de ADN. La elección del promotor y otros elementos reguladores varía

generalmente según la célula huésped deseada. En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante están a menudo en forma de "plásmidos" que se refieren a bucles de ADN bicatenario circular que, en su forma de vector no están unidos al cromosoma. La memoria pretende incluir dichas otras formas de vectores de expresión que realizan funciones equivalentes y que se conocen en la técnica posteriormente al presente documento.

[0128] Ciertos vectores de transferencia pueden contener elementos reguladores para el control de la transcripción o traducción, que puede derivar generalmente de genes de mamíferos, microbianos, virales o de insectos. Se pueden incorporar adicionalmente la capacidad para replicarse en un huésped, generalmente conferida por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de los transformantes.

[0129] El diseño de cualquier vector de transferencia puede depender de factores, tales como la elección de la célula huésped a transformar y/o el tipo de proteína que se desea expresar. Además, también puede considerarse el número de copias del vector, la capacidad de controlar ese número de copias y la expresión de cualquier otra proteína codificada por el vector, tales como marcadores de antibióticos (por ejemplo, ampicilina).

[0130] El término "animal transgénico" está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier animal, a menudo un mamífero no humano, un ave o un anfibio, en el que una o más de las células del animal contienen ácido nucleico introducido por medio de intervención humana, tal como mediante técnicas transgénicas bien conocidas en la técnica. Dicho ácido nucleico puede ser referido como un "transgén". El ácido nucleico se introduce en la célula, directa o indirectamente, por introducción en un precursor de la célula, por medio de la manipulación genética deliberada, tal como mediante microinyección o mediante infección con un virus recombinante. El término manipulación genética no incluye el cruzamiento clásico, o fertilización *in vitro*, sino que más bien está dirigida a la introducción de una molécula de ADN recombinante. Esta molécula puede integrarse dentro de un cromosoma, o puede ser ADN que se replica extracromosómicamente. Un transgén puede ser parcial o totalmente heterólogo, es decir, exógeno, para el animal transgénico o célula en la que se introduce, o, es homólogo a un gen endógeno del animal transgénico o célula en la que se introduce, pero que está diseñado para insertarse, o ser insertado, en el genoma del animal en una manera tal como para alterar el genoma de la célula en la que se inserta (por ejemplo, se inserta en una ubicación que difiere de la del gen natural o su inserción da lugar a un knockout). Un transgén también puede estar presente en una célula en la forma de un episoma. Un transgén puede incluir uno o más elementos reguladores y cualquier otro ácido nucleico, tal como intrones, que pueden ser necesarios para la expresión óptima de un ácido nucleico seleccionado. En ciertos casos, un transgén comprende una secuencia de ácido nucleico de interés y uno o más elementos reguladores para controlar la transcripción de la secuencia de nucleótidos codificada por dicha secuencia de ácido nucleico, por ejemplo, el elemento regulador está unido operativamente a un ácido nucleico.

[0131] En ciertos casos, el transgén u otro agente terapéutico puede ser un "constructo de terapia génica", que es un vector de expresión que puede alterar el fenotipo de una célula cuando es captado por la célula, o una construcción génica. En ciertos casos, el constructo de terapia génica puede ser una "secuencia de codificación recombinante" que codifica un polipéptido, o es transcribible a un ácido nucleico antisentido, una ribozima, o cualquier otro producto de ARN que altera el fenotipo de la célula en la que se produce. "Gen recombinante" se refiere a una construcción genética que incluye una "secuencia de codificación recombinante".

[0132] El término "anticuerpo" está reconocido en la técnica y se refiere a anticuerpos completos, por ejemplo, de cualquier isotipo (IgG, IgA, IgM, IgE, etc), e incluye fragmentos de los mismos que también son específicamente reactivos con una proteína de vertebrado, por ejemplo, de mamífero. Los anticuerpos se pueden fragmentar utilizando técnicas convencionales y los fragmentos se pueden cribar para la utilidad de la misma manera que la descrita anteriormente para los anticuerpos completos. Por lo tanto, el término incluye segmentos de partes escindidas proteolíticamente o preparadas recombinantemente de una molécula de anticuerpo que son capaces de reaccionar selectivamente con una determinada proteína. Los ejemplos no limitantes de dichos fragmentos proteolíticos y/o fragmentos recombinantes incluyen Fab, F(ab')₂, Fab', Fv, y anticuerpos de cadena sencilla (scFv) que contienen un dominio V[L] y/o V[H] unido por un enlazador peptídico. Los scFv pueden unirse de forma covalente o no covalente para formar anticuerpos que tienen dos o más sitios de unión. La presente memoria incluye anticuerpos policlonales, monoclonales u otras preparaciones purificadas de anticuerpos y anticuerpos recombinantes.

[0133] El término "molécula pequeña" está reconocido en la técnica y se refiere a una composición que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 2.000 uma, o menos de aproximadamente 1000 uma, e incluso menos de aproximadamente 500 uma. Las moléculas pequeñas pueden ser, por ejemplo, ácidos nucleicos, péptidos, polipéptidos, ácidos nucleicos peptídicos, peptidomiméticos, carbohidratos, lípidos u otras moléculas orgánicas (que contiene carbono) o inorgánicas. Muchas empresas farmacéuticas tienen bibliotecas extensas de mezclas químicas y/o biológicas, a menudo extractos de hongos, bacterias o algas, que se pueden cribar con cualquiera de los ensayos de la memoria. El término "molécula orgánica pequeña" se refiere a una molécula pequeña que a menudo se identifica como un compuesto orgánico o medicinal, y no incluye moléculas que sean exclusivamente ácidos nucleicos, péptidos o polipéptidos.

[0134] Una "diana" significará un sitio al que se unen construcciones dirigidas. Una diana puede ser *in vivo* o *in vitro*. En ciertos casos, una diana puede ser un tumor (por ejemplo, tumores del cerebro, de pulmón (de células pequeñas y de células no pequeñas), ovario, próstata, mama y colon, así como otros carcinomas y sarcomas). En otros casos, una diana puede ser un sitio de infección (por ejemplo, por bacterias, virus (por ejemplo, VIH, herpes, hepatitis) y hongos patógenos (*Candida* sp.). En aún otros casos, una diana puede referirse a una estructura molecular a la que se une un grupo de reconocimiento, tal como un hapteno, epítipo, receptor, fragmento de ADN de doble cadena, hidrato de carbono o enzima. Además, una diana puede ser un tipo de tejido, por ejemplo, tejido neuronal, tejido intestinal, tejido pancreático, etc

[0135] El término "grupo de reconocimiento" se refiere a cualquier estructura molecular que ayuda a la construcción en la localización de un área diana particular, a la entrada en una célula o células diana, y/o a la unión a un receptor diana. Por ejemplo, los lípidos (incluyendo lípidos catiónicos, neutros, y esteroides, virosomas, y liposomas), anticuerpos, lectinas, ligandos, azúcares, esteroides, hormonas, nutrientes y proteínas pueden servir como grupos de reconocimiento.

[0136] El término "modulación" está reconocido en la técnica y se refiere a la regulación por incremento (es decir, la activación o estimulación), a la regulación por disminución (es decir, la inhibición o supresión) de una respuesta, o los dos en combinación o por separado.

[0137] El término "tratar" está reconocido en la técnica y se refiere a la curación, así como mejora de al menos un síntoma de cualquier afección o enfermedad.

[0138] El término tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" está reconocido en la técnica y se refiere a la administración al huésped de una o más de las composiciones de la invención. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se pretende disminuir, mejorar o mantener la afección no deseada existente o efectos secundarios de la misma).

[0139] Un "paciente", "sujeto" o "huésped" a ser tratado por el método de la invención puede significar un ser humano o animal no humano.

[0140] El término "mamífero" es conocido en la técnica, y mamíferos de ejemplo incluyen seres humanos, primates, bovinos, porcinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

[0141] El término "biodisponible" está reconocido en la técnica y se refiere a una forma de la presente memoria que permite, o una parte de la cantidad administrada, que sea absorbida por, incorporada a, o, en cualquier caso, fisiológicamente disponible para un sujeto o paciente a quien se administra.

[0142] El término "sales farmacéuticamente aceptables" está reconocido en la técnica y se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos de compuestos, relativamente no tóxicas, incluyendo, por ejemplo, las contenidas en composiciones de la presente memoria.

[0143] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocido en la técnica y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o relleno sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar cualquier composición de la invención o componente de la misma de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición de la invención y sus componentes y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

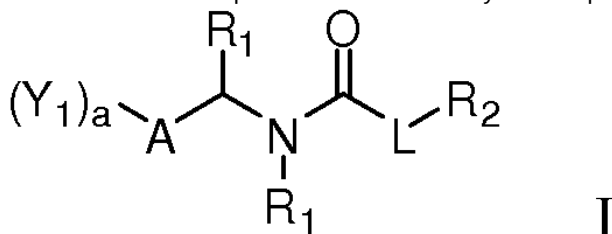
[0144] Los términos "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" están reconocidos en la técnica y se refieren a la administración de una composición de la invención, material terapéutico o de otro tipo que no sea directamente en el sistema nervioso central, de manera que entra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

[0145] Los términos "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" están reconocido en la técnica y se refieren a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección y perfusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[0146] Los equivalentes contemplados de las composiciones descritas en la presente memoria incluyen composiciones que de otro modo corresponden a la misma, y que tienen las mismas propiedades generales de la misma (tales como otras composiciones que comprenden inhibidores de FabI/FabK), en las que se realizan una o más variaciones simples de sustituyentes o componentes que no afectan negativamente a las características de las composiciones de interés. En general, los componentes de las composiciones de la presente invención se pueden preparar por los métodos ilustrados en el esquema general de reacción como, por ejemplo, se describe a continuación, o mediante modificaciones del mismo, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible usar variantes que son conocidas en sí mismas, pero que no se mencionan aquí.

Inhibidores de FabI

[0147] Los compuestos inhibidores de FabI de la presente memoria incluyen los representados por la Fórmula I:



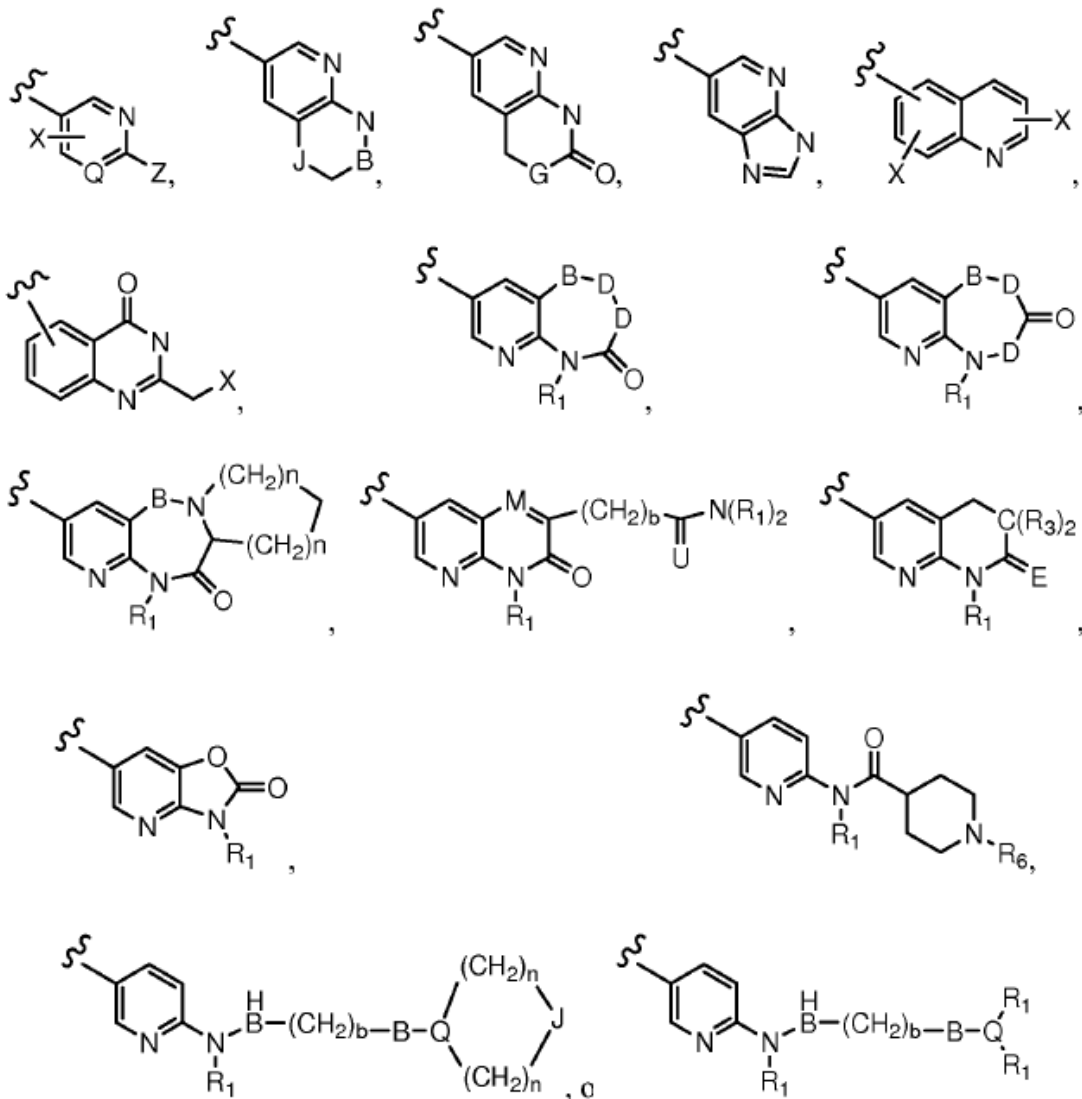
en la que, independientemente para cada caso,

L es un enlace, o L es alquilo, alqueno, o cicloalquilo que pueden estar sustituidos con uno o más R₁;

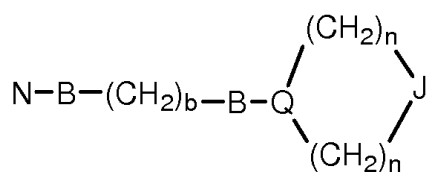
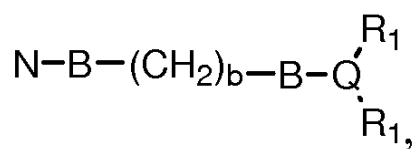
[0148] A es un anillo monocíclico de 4-7 átomos que contienen 0-2 heteroátomos, un anillo bicíclico de 8-12 átomos que contienen 0-4 heteroátomos o un anillo tricíclico de 8-12 átomos que contienen 0-6 heteroátomos, en el que los anillos son independientemente alifático, aromático, heterocíclico o heteroarilo de naturaleza, los heteroátomos se seleccionan entre N, S u O y los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR", SR", CN, N(R")₂, CH₂N(R")₂, NO₂, CF₃, CO₂R", CON(R")₂, COR", NR"C(O)R", F, Cl, Br, I y -S(O)_nCF₃; en los que R" es H, alquilo o alcarilo;

R₁ es, independientemente, para cada caso, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R₂ es

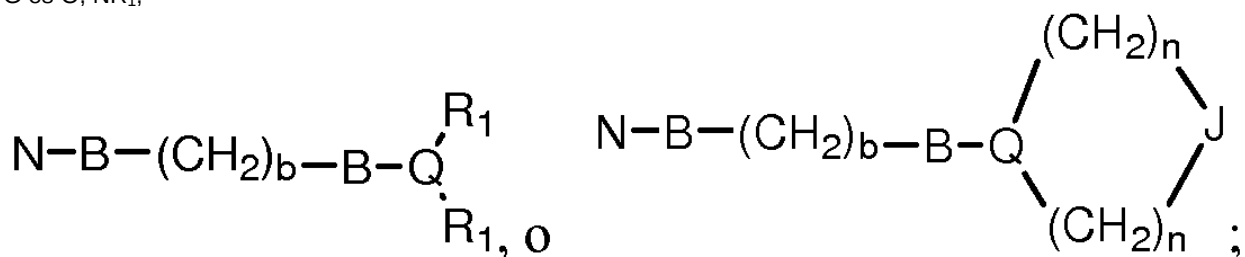


en la que, independientemente para cada caso,
 B es un enlace, C(R₁)₂ o C = O;
 E es O o S;
 D es C(R₁)₂, NR₁, C=O;



siempre que las dos D sean diferentes;

G es O, NR₁,



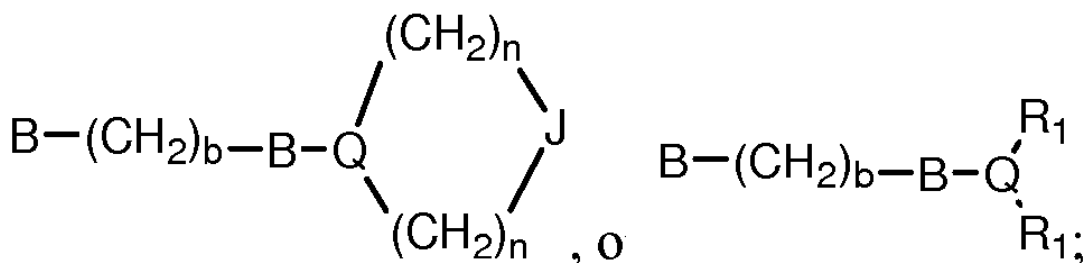
J es NR₁, CH₂, CH₂CH₂, u O;

M es CR₁ o N;

Q es N o CH;

U es O, H₂, o CH₂;

X es H, alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR₁, SR₁, CN, N(R₁)₂, CH₂N(R₁)₂, NO₂, CF₃, CO₂R₁, CON(R₁)₂, COR₁, NR₁C(O)R₁, F, Cl, Br, I, S(O)₂CF₃,



Z es H, alquilo C₁₋₄, N(R₁)₂, NHC(O)R₁, NHCH₂C(O)R₁ o NHC(O)CH=CHR₁;

r es 0, 1, ó 2;

R₆ es C(O)OR₁;

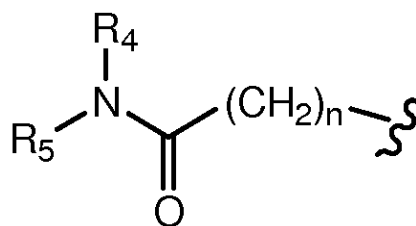
R₁ es como se ha definido anteriormente; y

b es un número entero de 0-4;

R₃ es alquilo o cicloalquilo;

a es un número entero de 0-4; e

Y₁ es



en el que,

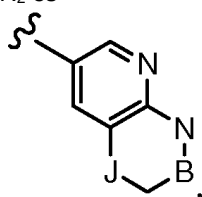
R₄ es un grupo solubilizante en agua;

R₅ es H, alquilo, o cicloalquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

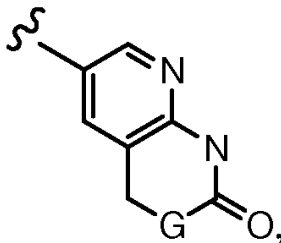
[0149] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂.

[0150] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂ y R₂ es

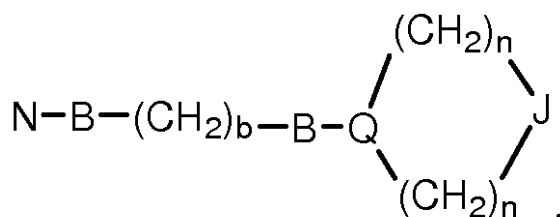


en la que B es C=O.

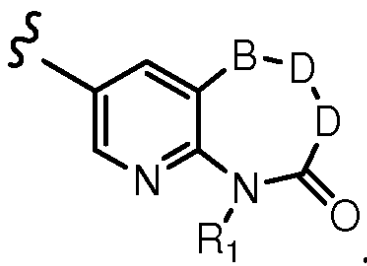
[0151] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂ y R₂ es



en la que G es

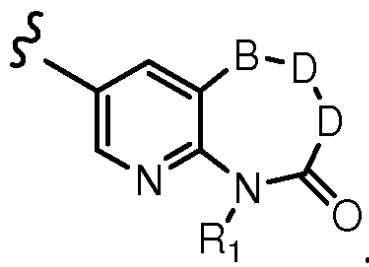


[0152] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂ y R₂ es



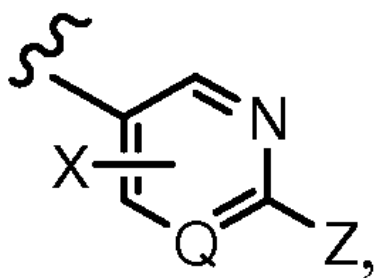
en la que R₁ es H.

[0153] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂ y R₂ es



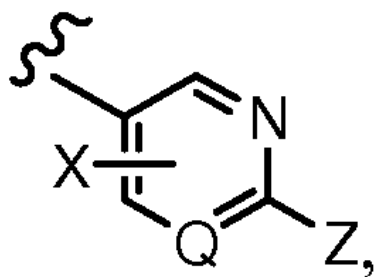
en la que R₁ es H y el D adyacente a B es NR₁.

[0154] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alquenilo C₂ y R₂ es

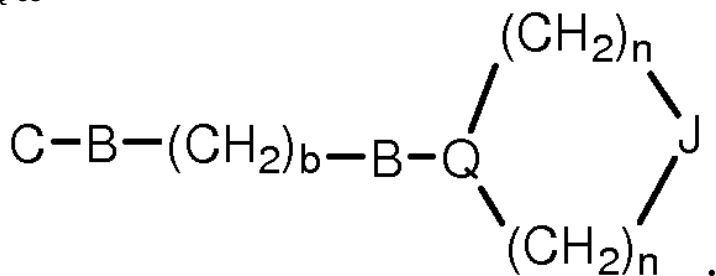


en la que Z es $N(R_1)_2$.

[0155] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que L es un alqueno C_2 y R_2 es



en la que Z es $N(R_1)_2$ y Q es



[0156] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A es un arilo monocíclico de 6 miembros.

[0157] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A es un arilo bicíclico de 10 miembros.

[0158] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A es un arilo tricíclico de 12 miembros.

[0159] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A es un heteroarilo bicíclico de 8 miembros.

[0160] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

[0161] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 1 heteroátomo.

[0162] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 2 heteroátomos.

[0163] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 1 átomo de nitrógeno.

[0164] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 1 átomo de oxígeno.

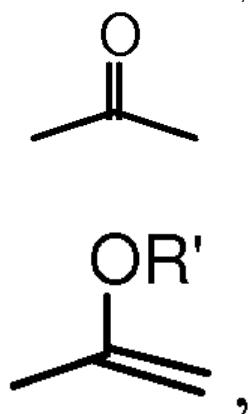
[0165] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 1 átomo de azufre.

[0166] En un caso adicional, la presente memoria incluye compuestos de fórmula I y las definiciones que se acompañan, en la que A comprende al menos 2 átomos de azufre.

[0167] Los compuestos de la presente invención son de la fórmula IA tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

[0168] También se incluye en las composiciones antibacterianas de la presente memoria sales de adición farmacéuticamente aceptables y complejos de los inhibidores de FabI. En los casos en los que los inhibidores pueden tener uno o más centros quirales, a menos que se especifique, la presente memoria comprende cada compuesto racémico único, así como cada compuesto no racémico único.

[0169] En los casos en los que los inhibidores tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) están dentro del alcance de esta invención. En los casos en que pueden existir inhibidores en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, tales como



cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de esta memoria, ya sea existente en equilibrio o limitada en una forma por la sustitución apropiada con R'. El significado de cualquier sustituyente en cualquier caso es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente, en cualquier otro caso.

[0170] También se incluyen en los compuestos antibióticos de la presente memoria profármacos de los inhibidores de FabI.

[0171] Una variedad de los presentes compuestos y compuestos intermedios de los mismos se pueden fabricar por una persona de experiencia ordinaria en la técnica usando técnicas de reacción convencionales. Ejemplos no limitantes de compuestos y procedimientos para su fabricación pueden encontrarse en la solicitud de patente US Nos. 08/790043, 10/009219, 10/089019, 09/968129, 09/968123, 09/968236, 09/959172, 09/979,560, 09/980,369, 10/089,755, 10/089,739, 10/089,740 y las solicitudes PCT Nos. WO 0027628 y WO 0210332.

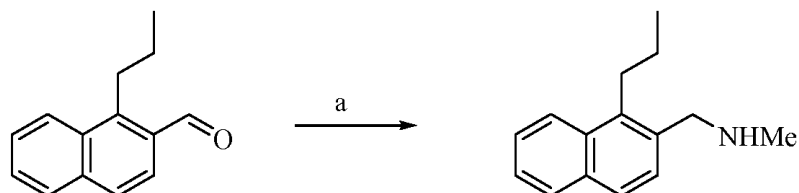
Rutas sintéticas para compuestos de fórmula I

[0172] Una estrategia química generalizada para la formación de compuestos de fórmula I se basa en la visualización de los análogos que consisten en una en-amida central flanqueada por grupos en la parte izquierda (LHS) y la parte derecha (RHS). Esquemáticamente, esto se representa en la Figura 2. Se muestran dos posibles desconexiones de enlaces previstos en un sentido retrosintético con líneas de trazos. Los esquemas I a XXXV ilustran algunos de los métodos generales que se pueden utilizar en la síntesis de compuestos de fórmula I. Se reconocerá por un experto en la técnica que son posibles otras desconexiones que dan lugar a modos alternativos de formación de los compuestos de la memoria.

[0173] Los esquemas I a VIII describen la química básica implicada en la síntesis de los grupos de la parte izquierda de la fórmula I, en la que las parejas de acoplamiento de LHS requeridas son aminas y la química de la última etapa implica la formación del enlace amida. Las aminas son habitualmente arilalquil-aminas que se preparan de manera

más convenientemente a partir de arilcarbaldehídos comercialmente disponibles mediante la acción de un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, en presencia de una alquilamina, tal como metil amina (Esquema I).

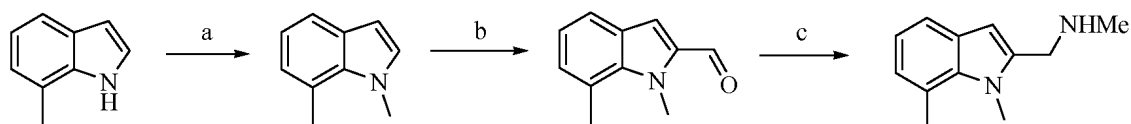
Esquema I



(a) i. MeNH_2 , MeOH ; ii. NaBH_4 , EtOH

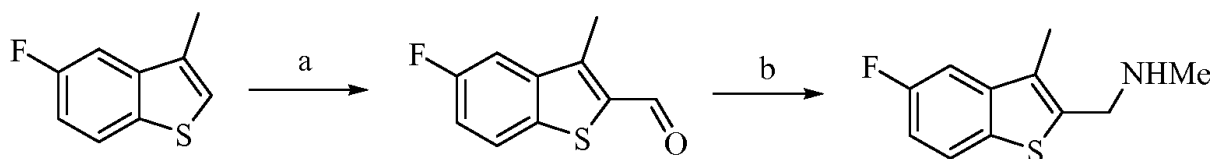
Cuando los arilcarbaldehídos no son comercialmente disponibles su síntesis puede efectuarse mediante un conjunto de métodos generales, incluyendo la acción de dimetilformamida sobre la sal de litio de aniones de arilo (Esquema IIb y IIIa).

Esquema II



(a) NaH , CH_3I , DMF ; (b) $n\text{-BuLi}$, TMEDA , Et_2O , DMF ; (c) i. CH_3NH_2 , MeOH ; ii. NaBH_4 , EtOH

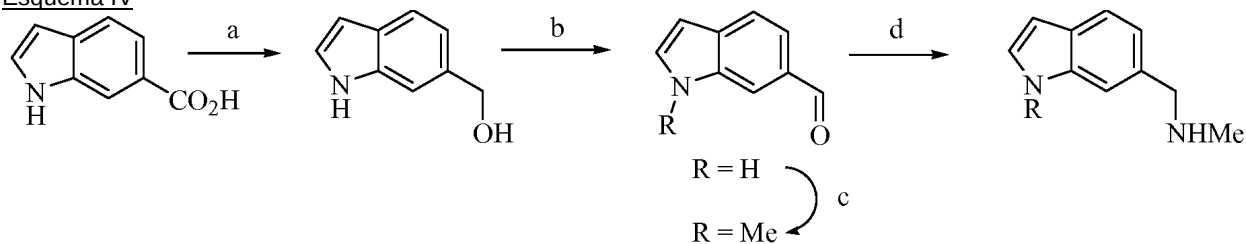
Esquema III



(a) $n\text{-BuLi}$, THF , DMF ; (c) i. CH_3NH_2 , MeOH ; ii. NaBH_4 , EtOH

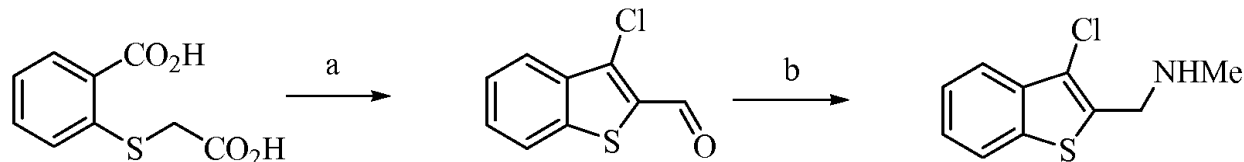
Otros métodos de obtención de los arilcarbaldehídos deseados incluyen la oxidación de alcoholes ampliamente empleada (Esquema IVb) y una variedad de métodos diversos (Esquema Va y VIa).

Esquema IV



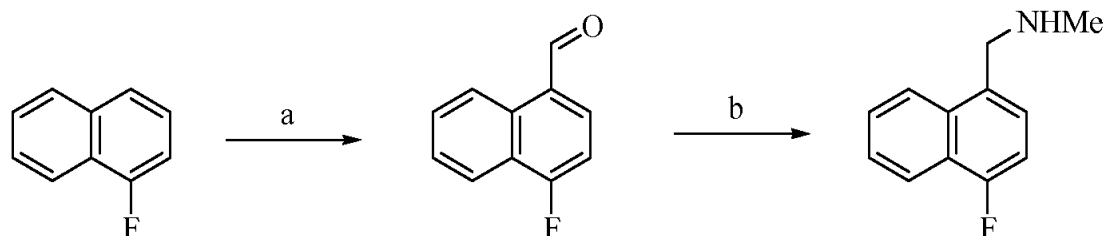
(a) LAH, THF; (b) peryodinano de Dess-Martine, CH_2Cl_2 , DMF; (b) NaH, CH_3I , DMF (d) i. CH_3NH_2 , MeOH; ii. NaBH_4 , EtOH

Esquema V



(a) POCl_3 , DMF; (b) i. CH_3NH_2 , MeOH; ii. NaBH_4 , EtOH

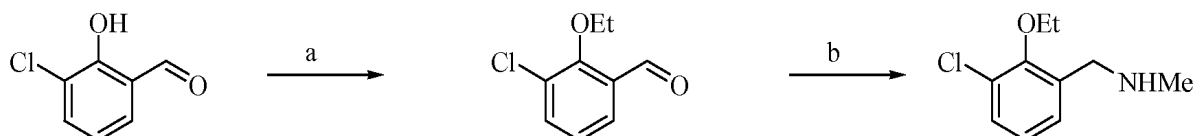
Esquema VI



(a) $\text{CH}_3\text{OCHCl}_2$, SnCl_4 , CH_2Cl_2 ; (b) i. MeNH_2 , MeOH; ii. NaBH_4 , EtOH

[0174] Durante el transcurso de estas síntesis puede ser deseable alquilar nitrógenos de tipo indol. Esto se puede lograr ya sea antes (Esquema IIa) o después de la formación de dicho carbaldehídos (Esquema IVc) por la acción de bases fuertes, tales como hidruro sódico, y la adición de agentes alquilantes, tales como haluros de alquilo. Igualmente, los átomos de oxígeno adjuntos a los sistemas aromáticos (por ejemplo, fenoles) pueden alquilarse mediante la acción de una base (carbonato de potasio) y un haluro de alquilo (Esquema VIIa).

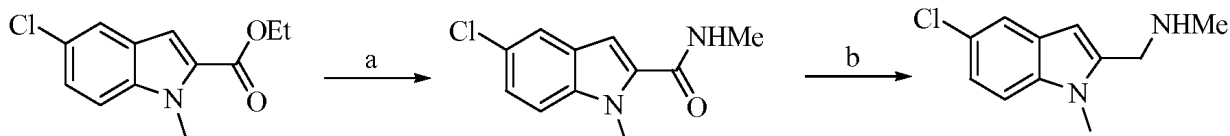
Esquema VII



(a) yodoetano, K_2CO_3 , DMF; (b) i. MeNH_2 , MeOH; ii. NaBH_4 , EtOH

[0175] Aún otra estrategia para la formación de las aminas deseadas puede ser a partir de la reducción de amidas precursoras (Esquema VIII)

Esquema VIII

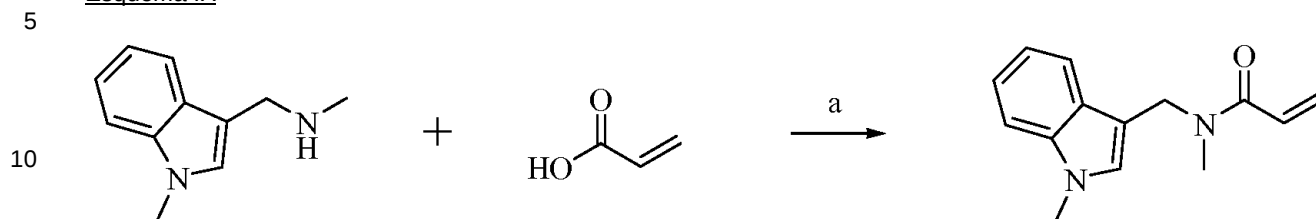


(a) $\text{CH}_3\text{Al}(\text{Cl})\text{NHCH}_3$, tolueno; (b) LiAlH_4 , THF

[0176] El esquema IX describe la química básica implicada en la síntesis de los grupos de la parte izquierda de la fórmula I, en la que las parejas de acoplamiento de LHS requeridas son en-amidas y la química de la última etapa implica la formación de un enlace carbono-carbono. La formación de enlaces carbono-carbono se logra generalmente mediante la química de tipo Heck que se describirá posteriormente. La en-amida se prepara mediante la activación del ácido acílico para someterse a una reacción de acoplamiento (con una amina) mediante uno cualquiera de los métodos conocidos para la formación de enlaces amida. Un procedimiento usado normalmente es tratar el ácido acílico con una solución de una amina terciaria en DMF, seguido de la adición de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y una carbodiimida, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. La

mezcla de reacción se trata a continuación con la arilalquilamina deseada, tal como metil-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-amina (Esquema IX).

Esquema IX

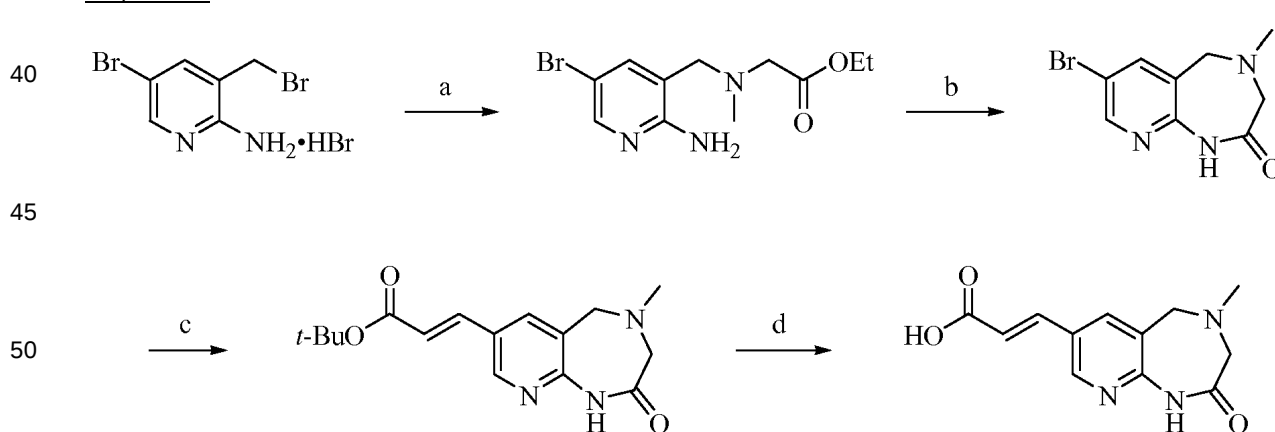


(a) (*i*-Pr)₂EtN, EDC, HOBt, DMF

[0177] Los esquemas X a XXIV describen la química básica implicada en la síntesis de los grupos de la parte derecha de la fórmula I, en la que las parejas de acoplamiento de RHS requeridas son ácidos carboxílicos y la química de la última etapa implica la formación del enlace amida. Los ácidos carboxílicos son habitualmente ácidos arilalquenilcarboxílicos, cuya preparación se ilustra en los esquemas descritos a continuación. Un material de partida común, bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina, se utiliza en la construcción de los grupos de la parte derecha descritos en los Esquemas X-XXVII. En algunos casos de la memoria, este material se hace reaccionar con una amina secundaria comercial (Esquemas X-XII) o se hace reaccionar con una amina secundaria que se prepara de la manera ilustrada (Esquemas XIII-XIV). En cualquier caso, se emplea una base terciaria. Una característica común de los productos resultantes son compuestos que incorporan un éster de alquilo colgante y un grupo aminopiridina que reaccionan en presencia de una base, como hidruro de sodio, para formar la unidad bicíclica de piridodiazepinona.

[0178] Las piridodiazepinonas preparadas de esta manera tienen en común una sustitución de bromo en el anillo de piridina. Como se observará a partir de la inspección de los esquemas X-XIV, la síntesis de ácidos de arilalquenilo procede a partir de intermedios de bromopiridodiazepinonas a través de la química de Heck (por ejemplo, Esquema Xc). La química de Heck se lleva a cabo mediante mezcla de un bromuro de arilo con un acrilato de alquilo, tal como acrilato de terc-butilo, en presencia de un catalizador de paladio (Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃) y una base terciaria, tal como *d*/(isopropil)etilamina en un disolvente o disolventes adecuados (por ejemplo, DMF y EtCN). El ácido carboxílico deseado se obtiene mediante hidrólisis catalizada por ácido del éster de terc-butilo (por ejemplo, Esquema Xd).

Esquema X

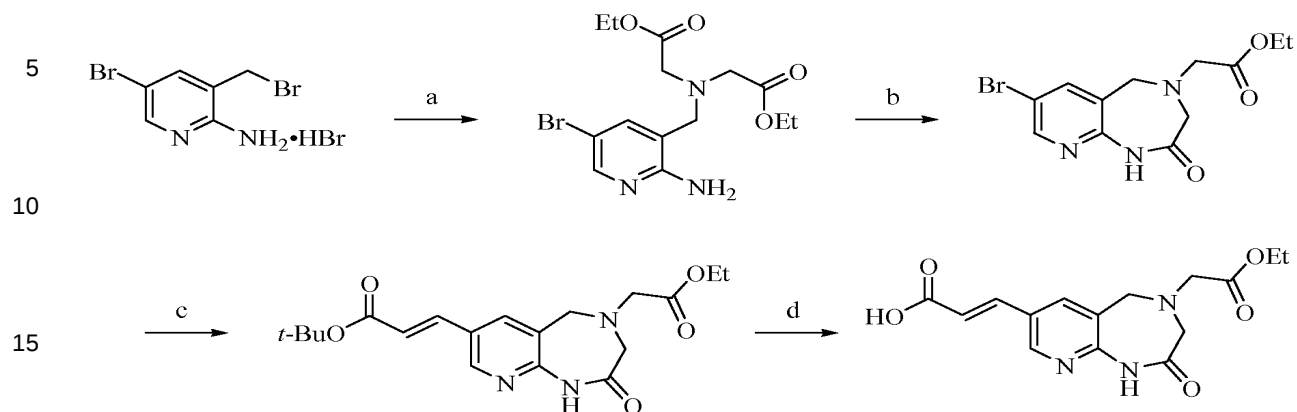


(a) clorhidrato de éster etílico de sarcosina, Et₃N, DMF; (b) NaH, DMSO; (c) acrilato de terc-butilo, Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃, (*i*-Pr)₂EtN, EtCN, DMF; (d) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. HCl 4*N*/dioxanos

Esquema XI

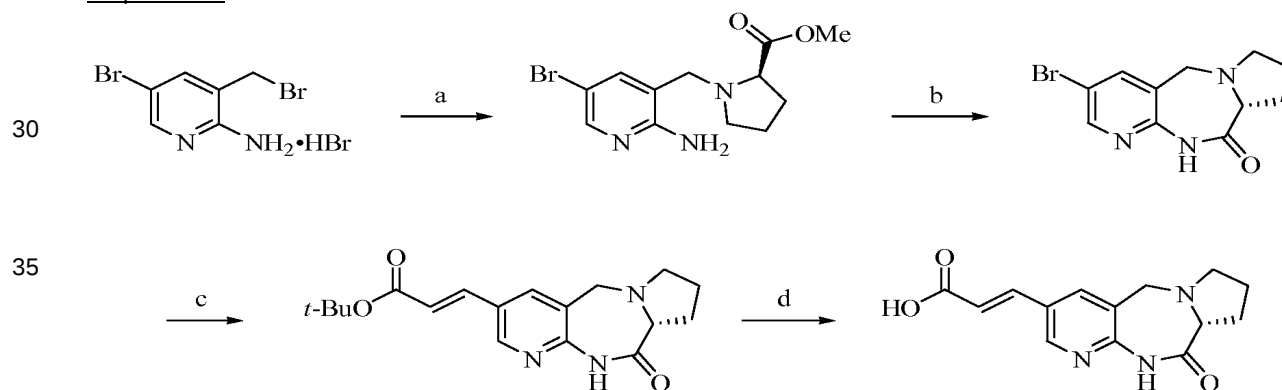
60

65



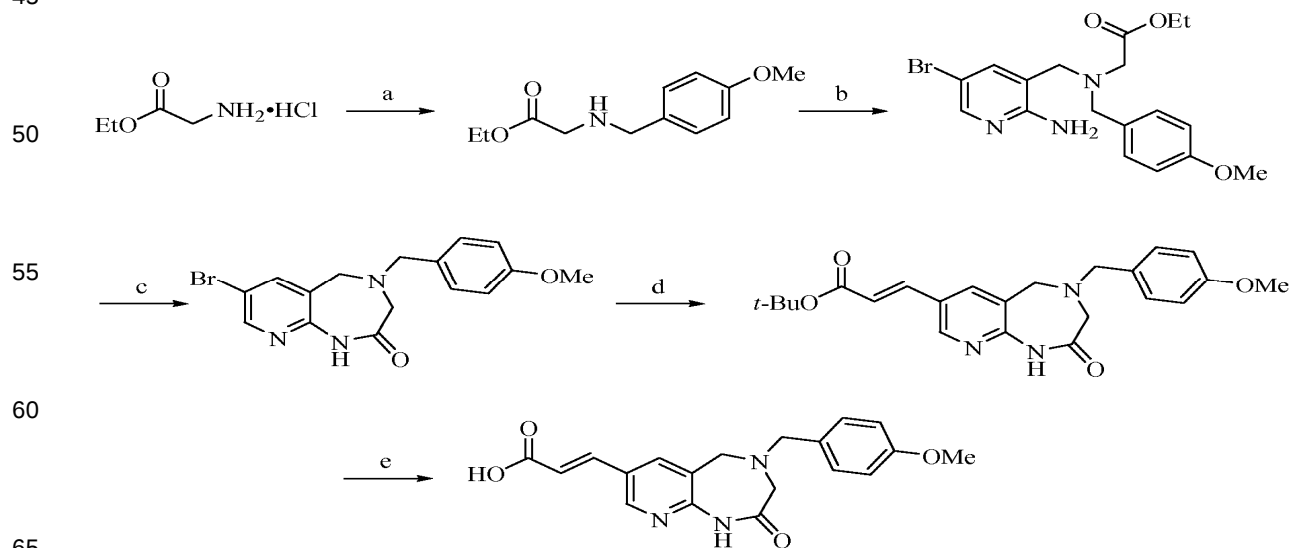
(a) iminodiacetato dietílico, Et_3N , CH_3CN ; (b) NaH , DMSO ; (c) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{I-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN , DMF ; (d) i. TFA , CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N/dioxano

25 Esquema XII



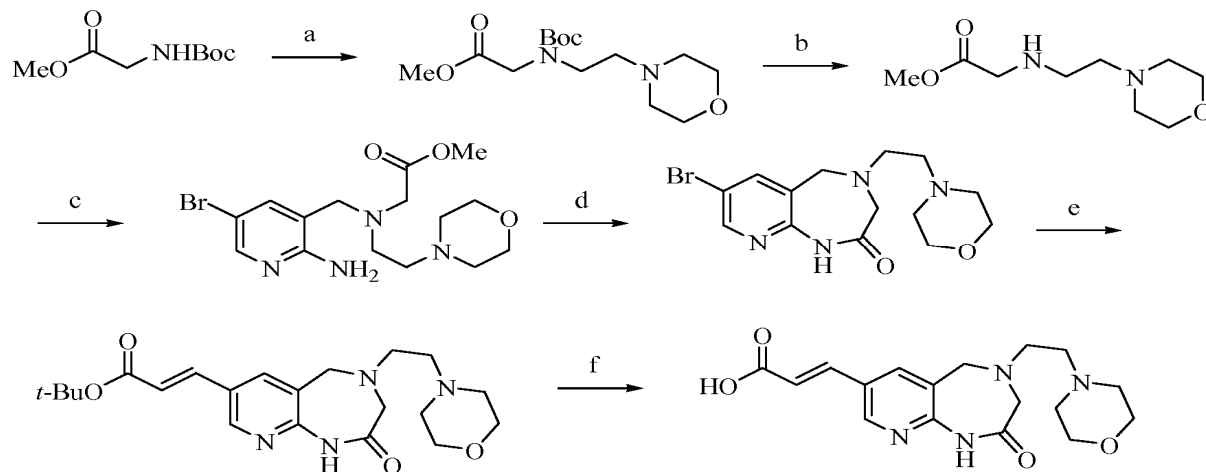
(a) clorhidrato de éster metílico de D-prolina, Et_3N , DMF ; (b) NaH , DMSO ; (c) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(\text{I-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN , DMF ; (d) i. TFA , CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N/dioxanos

45 Esquema XIII



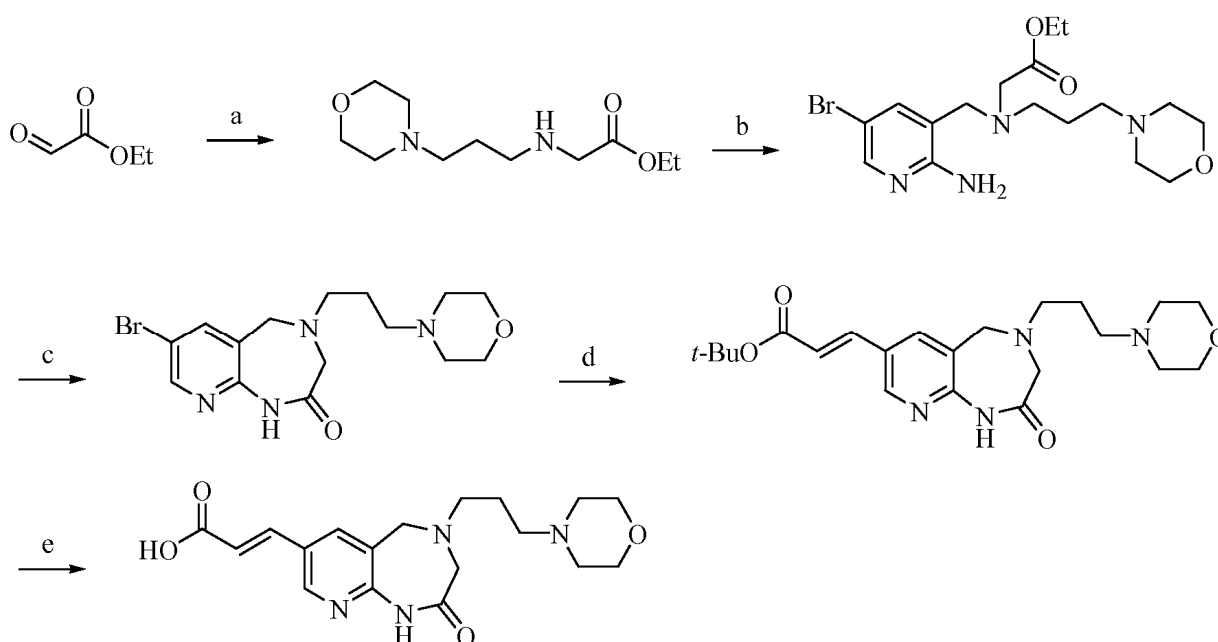
(a) p-anisalaldehído, NaBH_3CN , MeOH; (b) bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina, Et_3N , DMF; (c) NaH, DMSO; (d) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN, DMF; (e) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N/dioxano

Esquema XIV



(a) N-(2-cloroetil)morfolina, NaH, DMF; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina, Et_3N , DMF; (d) NaH, DMSO; (e) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN, DMF; (f) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N/dioxano

Esquema XV



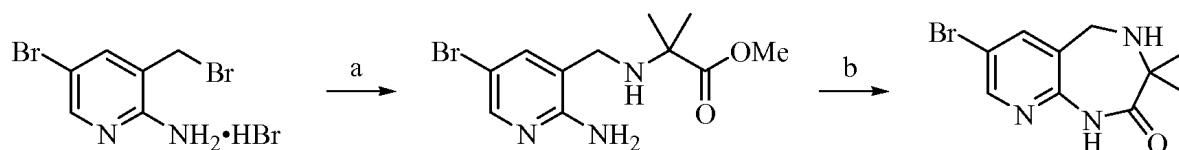
(a) 4-(3-aminopropil) morfolina, NaBH_3CN , AcOH, MeOH; (b) 5-bromo-3-bromometil piridin-2-ilamina, Et_3N , DMF; (c) NaH, DMSO; (d) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN, DMF; (e) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4 N/dioxano

[0179] De una manera análoga a la química descrita más arriba, se puede hacer reaccionar el bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina, con aminas primarias (Esquema XVI, XVII, XVIII); la posterior ciclación con hidruro de sodio produce una piridodiazepinona en la que el nitrógeno en la posición cuatro está sin sustituir. En el Esquema XVI, el producto final representa un grupo de la parte derecha de la fórmula I, en la que la pareja de acoplamiento RHS requeridas es un bromuro de arilo y la química de la última etapa implica la formación de un enlace carbono-carbono a través de la química de Heck. Un experto en la técnica reconocerá que los bromuros de

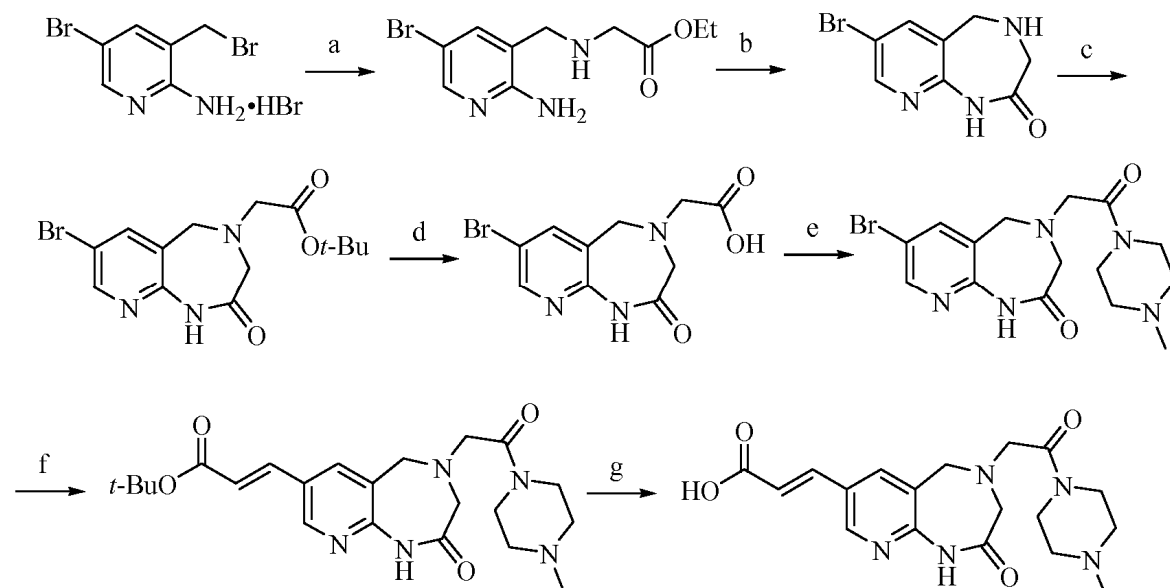
arilo intermediarios descritos en los Esquemas X-XX también se pueden usar en la química de formación de enlaces carbono-carbono de la última etapa.

[0180] Alternativamente, el nitrógeno en la posición cuatro se puede derivar mediante la reacción con agentes alquilantes (Esquema XVIIc) o agentes acilantes (Esquema XVIIId,e). En el primer caso, una mayor elaboración (Esquema XVIIId,e) produce una bromopiridodiazepinona derivatizada que se somete a la secuencia de acoplamiento de Heck/desprotección estándar para proporcionar el ácido deseado. En este último caso, la piridodiazepinona protegida con Cbz se trata de forma similar (Esquema XVIII).

Esquema XVI

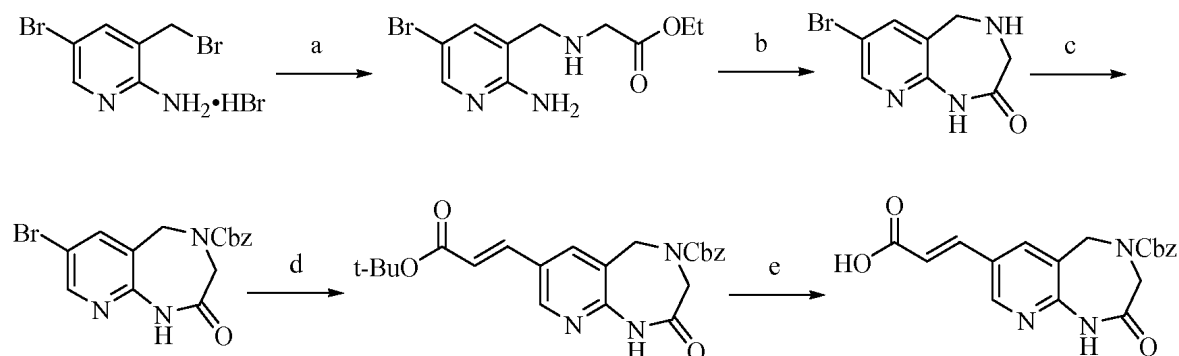


Esquema XVII



(a) clorhidrato de éster etílico de glicina, Et_3N , DMF; (b) NaH, DMSO; (c) bromoacetato de terc-butilo, Et_3N , DMF; (d) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4N/dioxano; (e) 1-metilpiperazina, $(t\text{-Pr})_2\text{EtN}$, EDC, HOBT, CH_2Cl_2 ; (F) acrilato de terc-butilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $(t\text{-Pr})_2\text{EtN}$, EtCN, DMF; (G) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4N/dioxano

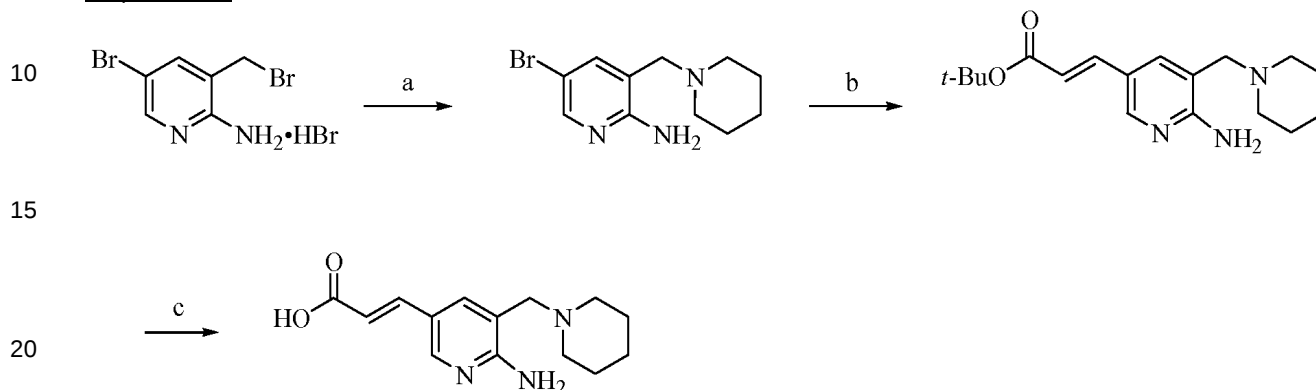
Esquema XVIII



(a) clorhidrato de éster etílico de glicina, Et₃N, DMF; (b) NaH, DMSO; (c) CbzCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (d) acrilato de terc-butilo, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, (*i*-Pr)₂EtN, EtCN, DMF; (e) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N/dioxanos

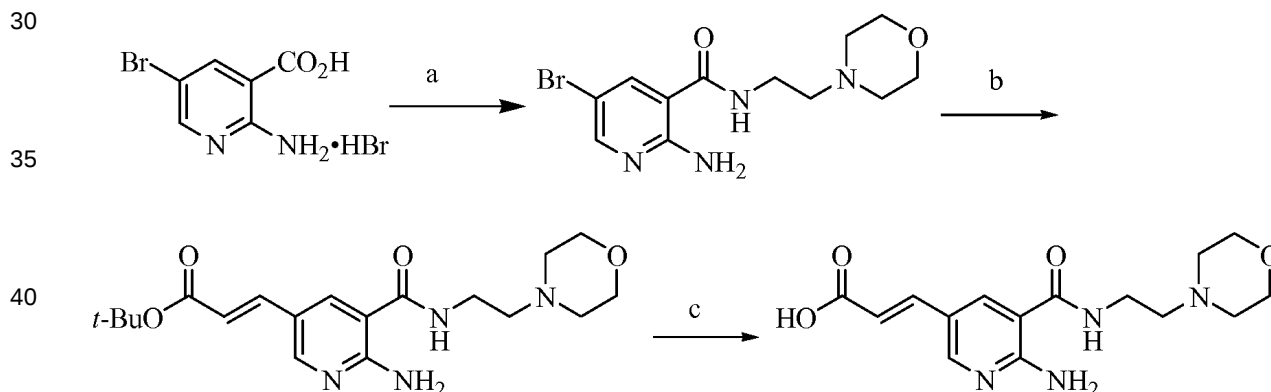
[0181] El bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina también se puede hacer reaccionar con aminas secundarias cíclicas (Esquema XIX); el ácido deseado se obtiene de la forma habitual.

Esquema XIX



[0182] La parte derecha en la que un anillo de aminopiridina se derivatiza a través de un enlace amida puede realizarse por reacción de bromhidrato de ácido 2-amino-5-bromonicotínico con aminas primarias. El acoplamiento de Heck y la hidrólisis producen el ácido deseado (Esquema XX)

Esquema XX

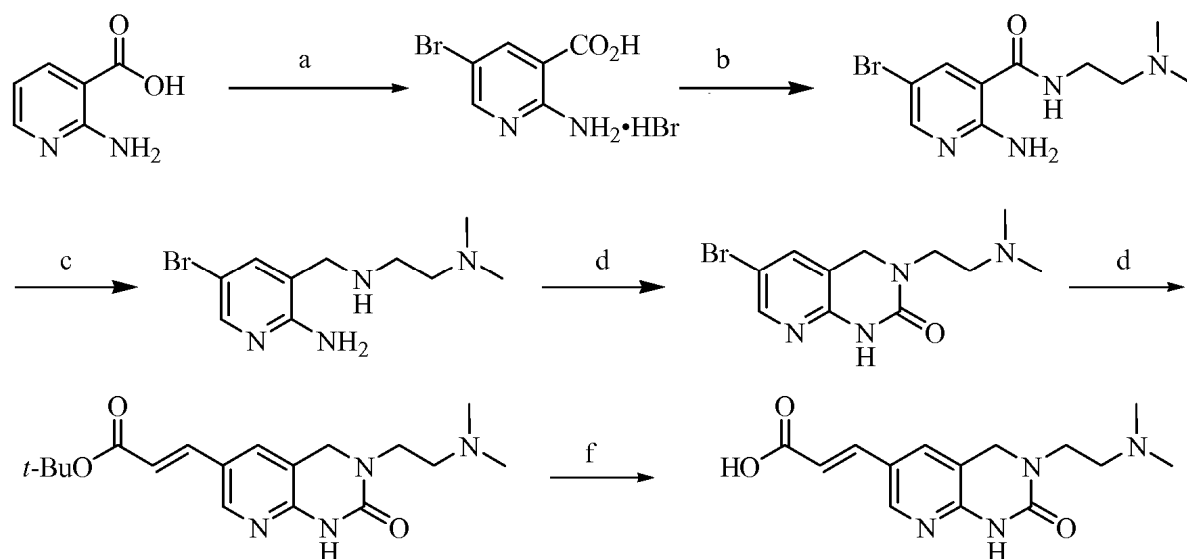


(a) 4-(2-aminoetil)morfolina, EDC, HOBT, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) acrilato de terc-butilo, DIEA, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, EtCN, DMF; (c) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N/1,4-dioxano

[0183] Los esquemas XXI-XXIV son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los grupos de RHS, en los que 3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-onas se incorporan como grupos de RHS. Los esquemas XXI-XXIII muestran preparaciones en las que se preparan ácidos carboxílicos y la química de la última etapa implica la formación del enlace amida, el esquema XXIV muestra la preparación de un bromuro de arilo empleado en la química de la última etapa de formación del enlace carbono-carbono.

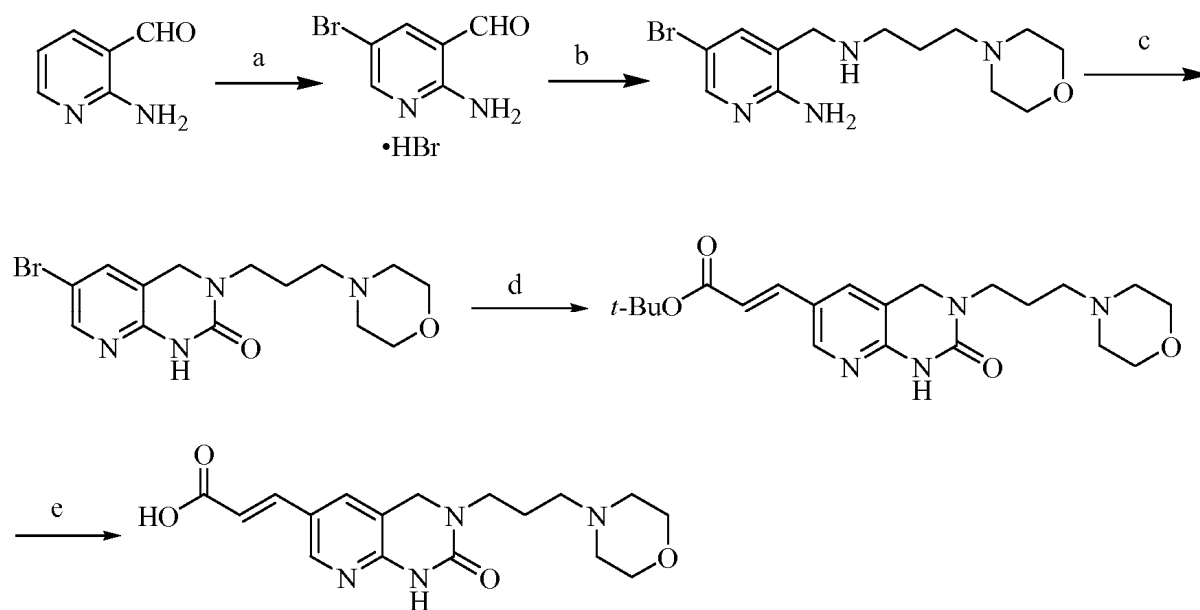
[0184] En cada caso se prepara un intermedio de aminometil aminopiridina mediante la reducción del enlace amida (Esquema XXI), la aminación reductora de aldehídos (Esquema XXII y Esquema XXIV) o, como se ha descrito anteriormente en el Esquema XVII, mediante el desplazamiento de un bromuro bencílico con la amina primaria deseada. El último método produce el material de partida para el Esquema XXIII. La etapa siguiente, común a todos los casos, es la ciclación usando carbonildiimidazol para formar el anillo de 3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona. Se espera que otros equivalentes de carbonilo activado realicen una ciclación similar. En los Esquemas XXI-XXIII una mayor elaboración mediante el acoplamiento de Heck y la hidrólisis produce los grupos RHS de ácido carboxílico deseados.

Esquema XXI



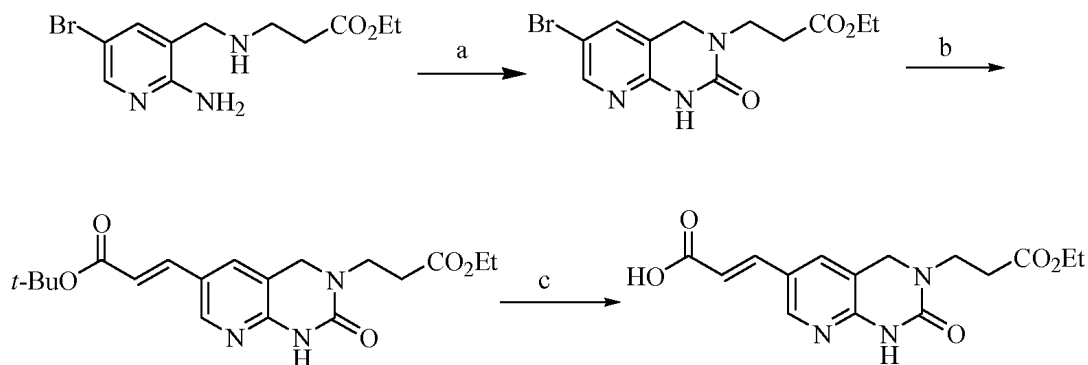
(a) Br_2 , HOAC; (B) *N,N*-dimetiletilendiamina, EDC, HOBT, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (c) i. BH_3 ; ii. HCl, MeOH; (d) CDI, 1,4-dioxano; (e) acrilato de terc-butilo, DIEA, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, EtCN, DMF; (f) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4N/dioxano

Esquema XXII



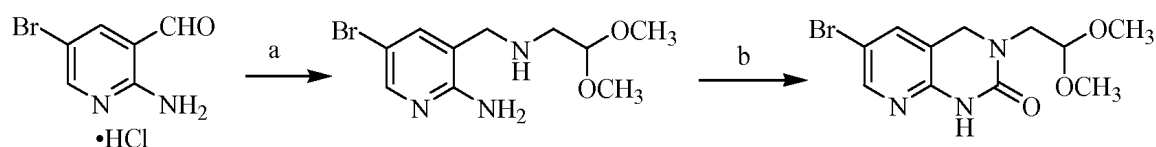
(a) Br_2 , HOAC; (b) i. 4-(3-aminopropil)morfolina, Et_3N , MeOH; ii. NaBH_4 ; (c) CDI, 1,4-dioxano; (d) acrilato de terc-butilo, DIEA, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{o-tol})_3$, EtCN, DMF; (e) i. TFA, CH_2Cl_2 ; ii. HCl 4N/dioxano

Esquema XXIII



(a) CDI, 1,4-dioxano; (b) acrilato de terc-butilo, DIEA, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, EtCN, DMF; (c) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N/dioxano

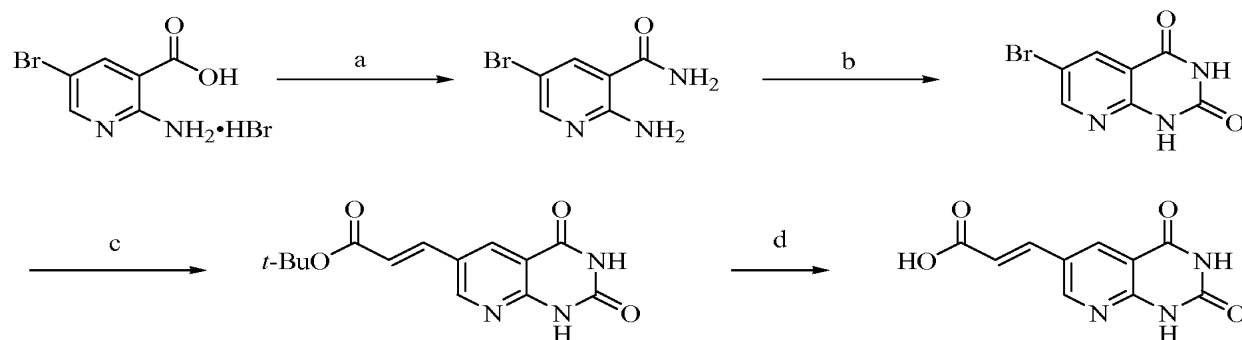
Esquema XXIV



(a) i. Dietil acetal de aminoacetaldehído, Et₃N, MgSO₄, MeOH; ii. NaBH₄; (b) CDI, 1,4-dioxano

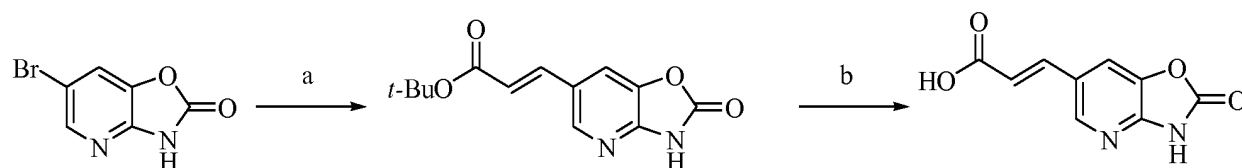
[0185] Los esquemas XXV y XXVI son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de la parte derecha de ácido (E)- 3- (2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-acrílico y de ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b] piridin-6-il)acrílico, respectivamente.

Esquema XXV



(a) (EtO)₂P(O)CN, NH₄Cl, Et₃N, DME; (b) cloruro de oxalilo, xileno; (c) Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, acrilato de t-butilo, EtCN, DMF; (d) TFA, CH₂Cl₂

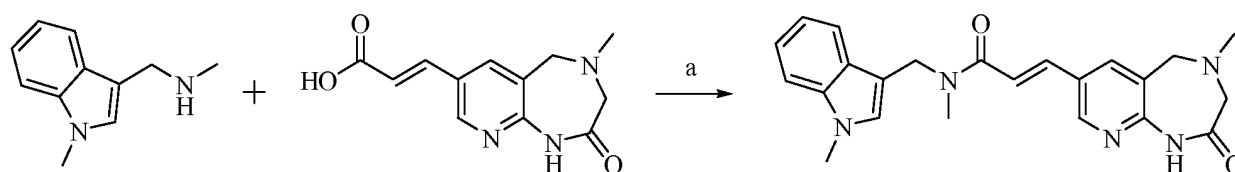
Esquema XXVI



(a) acrilato de terc-butilo, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, (i-Pr)₂EtN, EtCN, DMF; (b) i. TFA, CH₂Cl₂; ii. HCl 4 N/dioxano

[0186] El esquema XXVII describe un ejemplo específico de un método general para la formación de los compuestos de fórmula I, en el que las parejas de acoplamiento de LHS son aminas, las parejas de acoplamiento de RHS son ácidos y la química de la última etapa implica la formación de enlaces amida. Existen muchos métodos comunes para la formación de enlaces amida. En el ejemplo representado en el Esquema XXVII se activa un ácido (ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico) mediante el tratamiento con una carbodiimida (EDC) y hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de un disolvente aprótico polar (DMF) y se hace reaccionar con una amina adecuada (N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)amina) en presencia de una base amina terciaria como diisopropiletilamina.

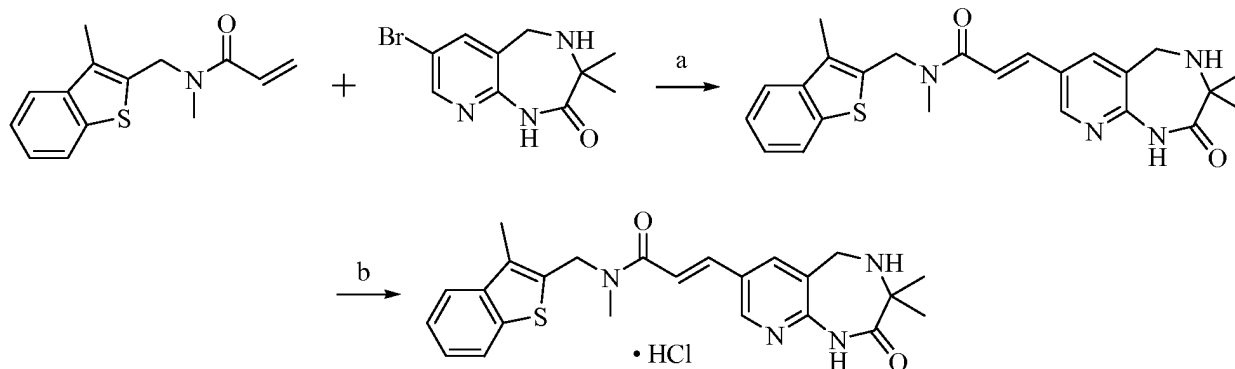
Esquema XXVII



(a) N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)amina, (i-Pr)₂EtN, EDC, HOBt, DMF

[0187] Un método alternativo para la formación de los compuestos de fórmula 1, generalmente conocido como acoplamiento de Heck, se representa en el Esquema XVIII. Una amida acrílica, tal como N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida se trata con un bromuro de arilo, tal como 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en presencia de un catalizador de paladio (Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃), una amina terciaria ((i-Pr)₂EtN) y un disolvente o disolventes apróticos (EtCN, DMF).

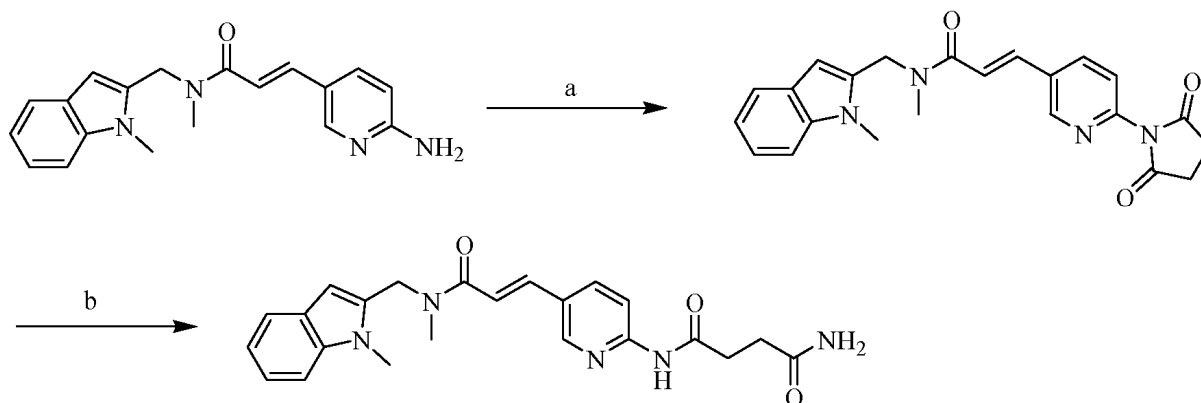
Esquema XXVIII



(a) clorhidrato de éster de metilo de α,α-dimetilglicina, Et₃N, DMF; (b) NaH, DMSO; (c) N-metil-N-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida, Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, (i-Pr)₂EtN, EtCN, DMF; (d) HCl 1 N/Et₂O, CH₂Cl₂

[0188] Para acceder a determinados compuestos de la invención puede ser necesario llevar a cabo manipulaciones sintéticas después de que las unidades de la parte derecha y la parte izquierda se hayan ensamblado. El Esquema XXIX, por ejemplo, describe la conversión de un grupo aminopiridina en una imida cíclica seguido por la apertura del anillo con amoníaco.

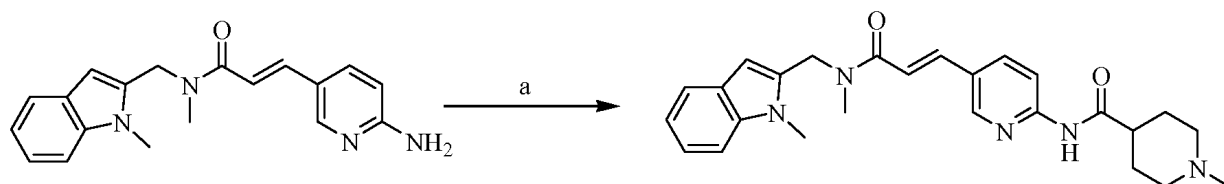
Esquema XXIX



(a) anhídrido succínico, 1,4-dioxano; (b) NH_3 , 1,4-dioxano

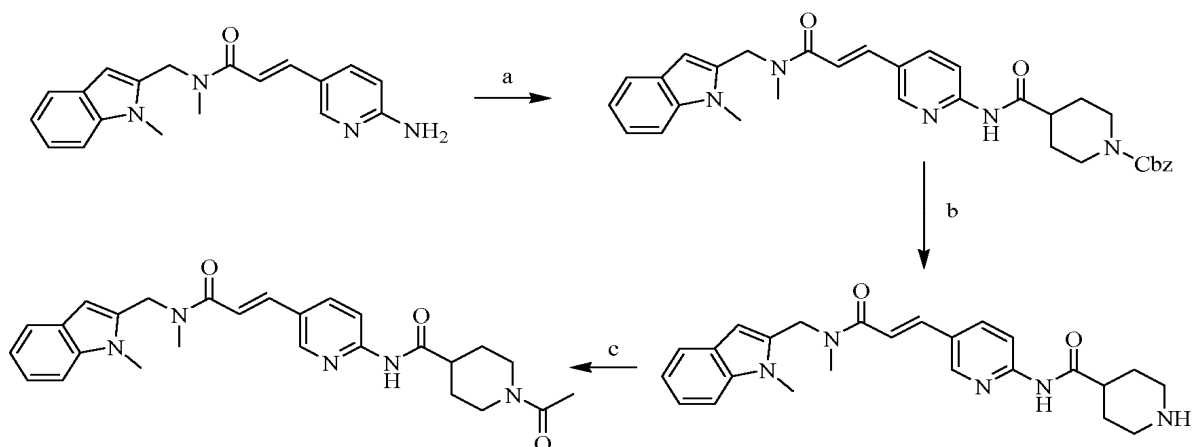
[0189] Los ejemplos adicionales de derivatización de aminopiridina se indican en los Esquemas XXX y XXXI que describen la acilación del grupo amina para formar enlaces amida.

Esquema XXX



(a) clorhidrato de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico, CDI, 1,4-dioxano

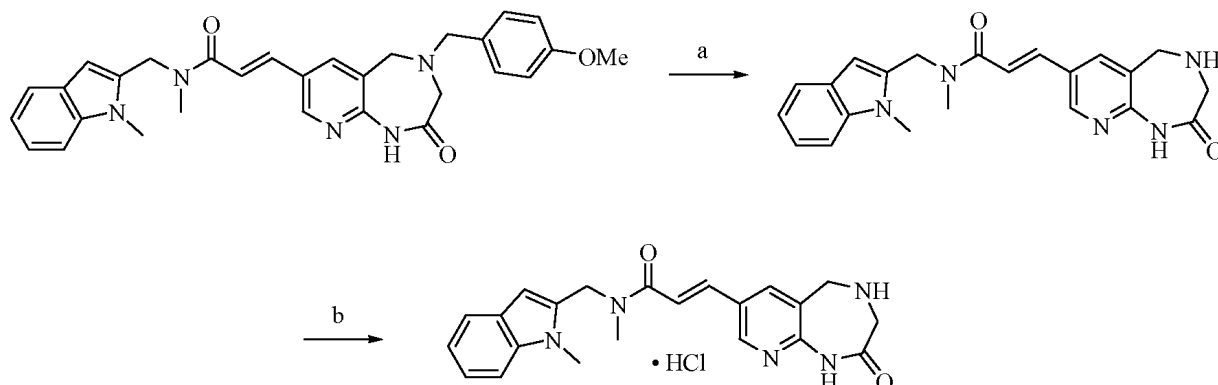
Esquema XXXI



(a) ácido [1-(carbobenzoxi)-4-piperidin]carboxílico, CDI, 1,4-dioxano; (b) TMSI, CH_2Cl_2 ; (c) AC_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 .

[0190] En ciertos aspectos de la memoria, es deseable tener piridodiazepinonas en su lugar en la parte derecha con nitrógeno en la posición 4 no sustituido. En estos casos un grupo protector adecuado, tal como metoxibencilo, puede enmascarar temporalmente el nitrógeno. Este grupo protector se puede eliminar en un procedimiento de dos pasos mediante tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetil, seguido de hidrólisis del carbamato intermedio. La sal de clorhidrato se puede preparar, si se desea, mediante el tratamiento con ácido diluido (HCl) en un disolvente aprótico, tal como éter (Esquema XXXII).

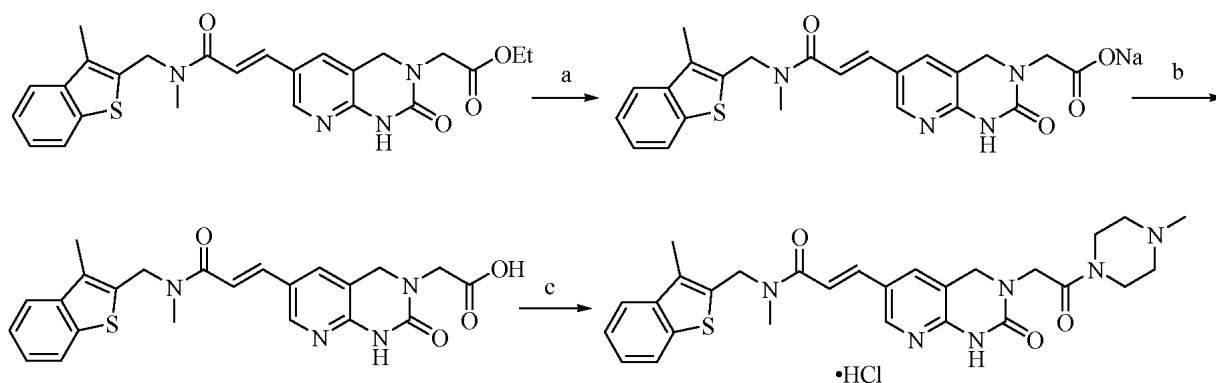
Esquema XXXII



(a) i. ACE-Cl, dicloroetano; ii. MeOH; (b) HCl 2 N/Et₂O, CH₂Cl₂.

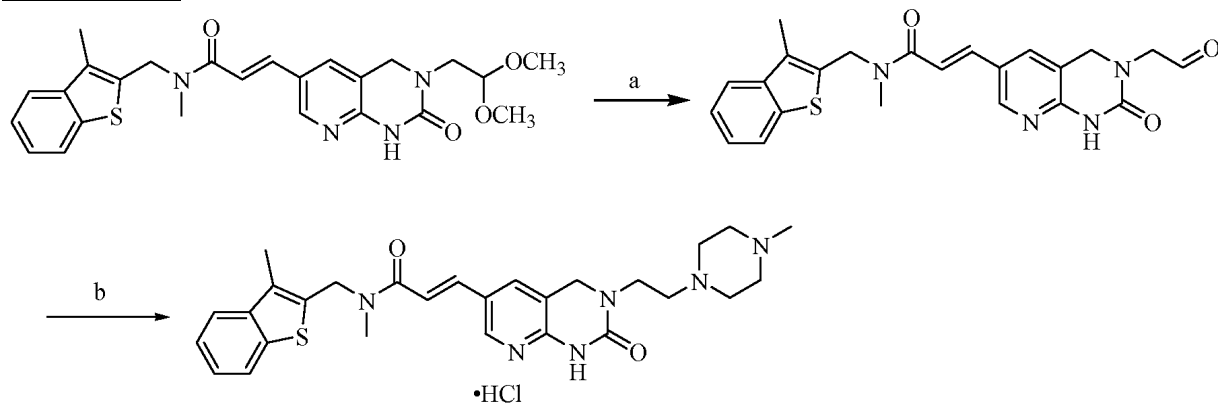
[0191] Los esquemas XXXIII y XXXIV, respectivamente, muestran métodos para la conversión de grupos éster y éter dimetilico colgantes en la parte derecha con 3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona a enlaces que contienen piperidina. Estas manipulaciones químicas se llevan a cabo después de aplicar las reacciones de acoplamiento convencionales descritas anteriormente (por ejemplo, el esquema XXVII o XXVIII).

Esquema XXXIII



(a) NaOH 1 N, MeOH; (b) HCl; (c) i. 1-metilpiperazina, EDC, HOBT, DIEA, DMF; ii. HCl 2N/Et₂O

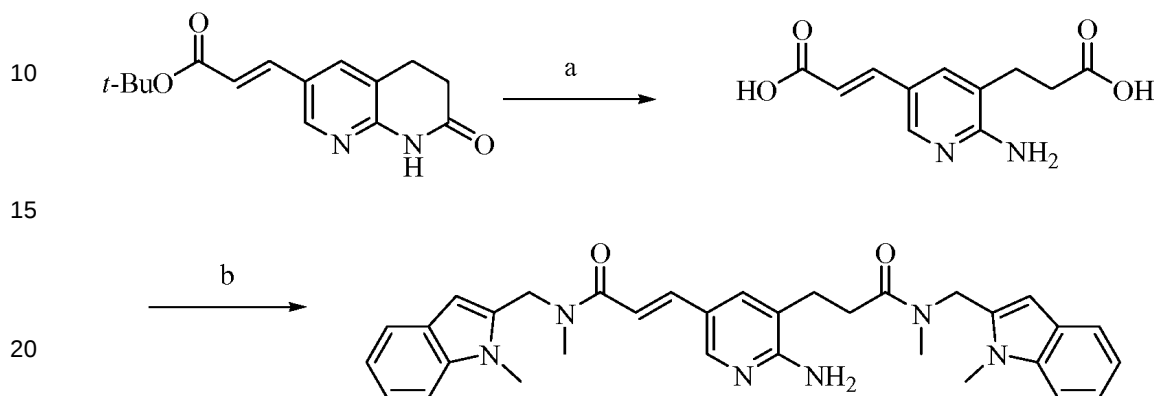
Esquema XXXIV



(a) TFA, H₂O, CH₂Cl₂; (b) i. 1-metilpiperazina, NaBH(OAc)₃, HOAc, ClCH₂CH₂Cl; ii. HCl 1N/Et₂O, MeOH, CH₂Cl₂.

[0192] El esquema XXXV ilustra un método de construcción de compuestos que se encuentra fuera de los métodos generales descritos anteriormente en el que un ácido dicarboxílico, preparado como en el Esquema XXXIVa, se hace reaccionar con dos equivalentes de arilmetilamina usando las condiciones acoplamiento de amidas estándar.

5 Esquema XXXV



(a) i. NaOH aq., metanol, dioxano; (b) EDC, HOBT, DIEA, DMF, metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina.

[0193] Se entenderá por un experto en la materia que se pueden emplear otros métodos de síntesis de LHS y RHS en la preparación de dichos intermedios. Asimismo, pueden utilizarse otros métodos de formación de enlaces amida y/o carbono-carbono para ensamblar los compuestos de la memoria. También es evidente que pueden preverse combinaciones de LHS y RHS distintas de las descritas anteriormente para preparar compuestos que se encuentran en el alcance de la memoria tal como se representa por la fórmula I. Estas posibilidades se detallan más en la sección de preparaciones y ejemplos a continuación.

[0194] Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se pueden preparar de una manera estándar en un disolvente adecuado a partir del compuesto precursor y un exceso de un ácido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Algunos de los compuestos forman sales internas o zwitteriones que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se pueden preparar por tratamiento del compuesto precursor con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contienen el catión apropiado; o con una amina orgánica apropiada. Cationes, tales como Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ son algunos ejemplos no limitativos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables.

Toxicología de los Compuestos

[0195] La toxicidad aguda puede evaluarse usando dosis crecientes en ratones y roedores. La toxicidad aguda exploratoria en ratones y/o ratas después de una sola dosis puede llevarse a cabo para comenzar la estimación de la ventana terapéutica de inhibidores e identificar los potenciales órganos diana de la toxicidad. A medida que se aproxima la selección de candidatos, estos estudios pueden proporcionar una guía para la selección de las dosis apropiadas en los estudios de dosis múltiples, así como establecer cualquier diferencia específica entre especies en toxicidades. Estos estudios se pueden combinar con las mediciones de PK de rutina para asegurar que se consiguieron dosificaciones apropiadas. Generalmente, se escogen 3-4 dosis que se estima que abarcan un rango que no tiene efecto hasta dosis más altas que causan efectos tóxicos importantes, pero no letales. Se observarán los animales por los efectos sobre el peso corporal, el comportamiento y el consumo de alimentos, y después de la eutanasia, se llevarán a cabo hematología, química sanguínea, análisis de orina, el peso del órgano, patología general e histopatología.

Frecuencias de resistencia y mecanismos de compuestos

[0196] Las frecuencias de resistencia *in vitro* en bacterias de interés puede estimarse para los compuestos de fórmula I. Los experimentos pueden determinar si surgen aislados resistentes cuando se estimula el crecimiento en medio sólido a concentraciones 1X, 2X y 4X MIC. Por ejemplo, con respecto a *S. aureus* o *E. Coli*, los experimentos pueden utilizar varios aislados clínicos recientes de *S. aureus* sensible a meticilina y resistente a meticilina y una cepa de laboratorio de *E. coli* con defecto de bomba de eflujo de *acrA*. Además, los experimentos pueden utilizar varias cepas de *S. aureus* resistentes a triclosán caracterizadas. Las MIC de cepas resistentes aisladas de esta manera se pueden determinar a continuación. Los experimentos posteriores pueden determinar si surgen cepas

resistentes después del paso en serie de las cepas en concentraciones 0,5XMIC de cada compuesto cabeza de serie.

[0197] El mecanismo de resistencia se puede determinar en una cepa de laboratorio de *S. aureus*, RN450 y en una cepa de laboratorio de *E. coli* que lleva una mutación de la bomba de eflujo de *acrA*. Se pueden usar una estimulación con dosis altas (4XMIC) y el paso en serie de sub-MIC para obtener aislados resistentes que aparecen de forma espontánea. Si no se obtienen aislados con frecuencias razonables, se pueden usar métodos de mutagénesis química y física para obtener aislados resistentes. El gen *fabI* del cromosoma de aislados resistentes se puede amplificar por PCR, a continuación, se pueden secuenciar para determinar si los cambios en la proteína FabI causaban la resistencia. Se pueden realizar amplificaciones por PCR y secuencias por triplicado para asegurar que los cambios de secuencia observados son correctos, y no se surgieron errores de PCR durante la amplificación. Las cepas portadoras de mutaciones de resistencia fuera del gen de interés se pueden documentar y guardar, caracterizar por sus efectos sobre la susceptibilidad de otros antibióticos como evidencia de posibles mecanismos de resistencia mediados por el eflujo, caracterizar por su capacidad para alterar compuestos caracterizados por sus efectos sobre la expresión del ARNm específico y la proteína FabI.

Ensayos

[0198] Se pueden utilizar muchos métodos de ensayo diferentes para determinar la actividad de los compuestos de la presente memoria. Estos métodos de ensayo incluyen, por ejemplo, los siguientes, pero también se incluyen otros métodos conocidos para un experto normal en la técnica.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *S.aureus* (NADH)

[0199] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 50 μ l que contienen NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil CoA 0,25 mM, NADH 1 mM, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,01-10 μ M. El consumo de NADH se monitoriza durante 20 minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Las IC₅₀ se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Se puede incluir triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de FabI, en un ensayo como control positivo. Los compuestos de esta memoria pueden tener valores de IC₅₀ de aproximadamente 5,0 micromolar a aproximadamente 0,05 micromolar.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *S.aureus* (NADH) (modificado)

[0200] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 150 μ l que contienen NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil CoA 0,25 mM, NADPH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,01-10 μ M. El consumo de NADPH se monitoriza durante 20 minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Las IC₅₀ se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Se incluye habitualmente triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de FabI, como control positivo.

Ensayo de inhibición de enzima FabI de *H. influenzae*

[0201] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 150 μ l que contienen MES 100 mM, dietanolamina 51 mM, trietanolamina 51 mM, pH 6,5 (MES = ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), glicerol al 4%, crotonoil-ACP 25 μ M, NADH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *H. Influenzae* (aproximadamente 20 nM). Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,01-10 μ M. El consumo de NADH se monitoriza durante 20 minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales. Las IC₅₀ se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. La Ki aparente se calcula asumiendo que la inhibición es competitiva con crotonoil-ACP. Se incluye habitualmente un compuesto cabeza de serie registrado en todos los ensayos como control positivo.

Ensayo de inhibición de enzima FabI de *E. coli*

[0202] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 150 μ l que contienen NaADA 100 mM, pH 6,5 ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil CoA 0,25 mM, NADH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *E. coli*. Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,01-10 μ M. El consumo de NADH se monitoriza durante 20

minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por la pendiente de la tangente en $t = 0$ min. Las IC_{50} se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Se incluye habitualmente triclosán, un agente antibacteriano comercial e inhibidor de FabI, como control positivo. Los compuestos de esta memoria tienen IC_{50} de aproximadamente 100,0 micromolar a aproximadamente 0,05 micromolar.

Preparación y purificación de crotonoil-ACP

[0203] Las reacciones contienen 5 mg/ml de apo-ACP de *E. coli*, crotonoil-CoA 0,8 mM (Fluka), $MgCl_2$ 10 mM, y 30 μ M de ACP sintasa de *S. pneumoniae* en NaHEPES 50 mM, pH 7,5. La mezcla se mezcla suavemente en un agitador magnético a 23°C durante 2 horas, y la reacción se termina mediante la adición de EDTA 15 mM y enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de 0,2 micras (Millipore) y se aplica a una columna MonoQ (Pharmacia) equilibrada con 20 mM de Tris-Cl, pH 7,5. La columna se lava con tampón hasta que se elimina todo el material no adherente (observado por detección UV), y el crotonoil-ACP se eluye con un gradiente lineal de NaCl 0 a 400 mM.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *S.aureus* usando crotonoil-ACP

[0204] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 100 μ l que contienen NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-ACP 25 μ M, NADPH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus* (aproximadamente 20 nM). Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,01-30 μ M. El consumo de NADPH se monitoriza durante 30 minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales. Las IC_{50} se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar (ecuación 1) y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Los compuestos de esta memoria en este ensayo tienen valores de IC_{50} de aproximadamente 60,0 micromolar a aproximadamente 0,01 micromolar. La K_i aparente se calcula a partir de la ecuación 2 suponiendo que la inhibición es competitiva con crotonoil-ACP. Más específicamente, los valores medidos de IC_{50} para 24 compuestos de la presente memoria, según se dispone en la lista representativa anterior, varió de menos de aproximadamente 0,02 μ M a aproximadamente 25 μ M con 11 de estos compuestos con una IC_{50} de menos de 1.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *H. pylori* usando crotonoil-ACP

[0205] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 100 μ l que contienen NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4%, crotonoil-ACP 10 μ M, NADH 50 μ M, acetato de amonio 100 mM y una dilución apropiada de FabI de *H. pylori* (aproximadamente 15 nM). Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,025-30 μ M. El consumo de NADH se monitoriza durante 30 minutos a 25°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales. Las IC_{50} se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar (ecuación 1) y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Los compuestos de esta memoria en este ensayo tienen valores de IC_{50} de aproximadamente 60,0 micromolar a aproximadamente 0,01 micromolar. La K_i aparente se calcula a partir de la ecuación 2 suponiendo que la inhibición es competitiva con crotonoil-ACP.

Ecuación 1: $v = \text{Rango}/(1 + [I]/IC_{50}) + \text{base}$

Ecuación 2: $K_i(\text{app}) = IC_{50}/(1 + [S]/K_s)$

Ensayo de inhibición de la enzima FabK de *S. pneumoniae* usando crotonoil-ACP

[0206] Los ensayos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos de media área. Los compuestos se evalúan en mezclas de ensayo de 100 μ l que contienen MES 100 mM, dietanolamina 51 mM, trietanolamina 51 mM, pH 6,5 (MES = ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), tampón glicerol al 4%, NH_4Cl 100 mM, crotonoil-ACP 25 μ M, NADH 50 μ M, y FabK de *S. pneumoniae* 15 nM. Los inhibidores se varían habitualmente en el rango de 0,025-30 μ M. El consumo de NADH se monitoriza durante 30 minutos a 30°C, siguiendo el cambio de absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estiman a partir de un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales. Las IC_{50} se calculan a partir de un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo de 4 parámetros estándar (ecuación 1) y habitualmente se describen como la media $\pm$ SD de determinaciones por duplicado. Los compuestos de esta memoria en este ensayo tienen valores de IC_{50} de aproximadamente 60,0 micromolar a aproximadamente 0,01 micromolar. La K_i aparente se calcula a partir de la ecuación 2 suponiendo que la inhibición es competitiva con crotonoil-ACP.

Ensayo de actividad Antimicrobiana

[0207] La actividad antimicrobiana de células completas se determina mediante microdilución en caldo utilizando el procedimiento recomendado por National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Documento M7-A5, "Métodos para las pruebas de susceptibilidad en dilución para bacterias que crecen aeróbicamente". El compuesto se ensaya en diluciones en serie de dos veces que varían desde 0,06 hasta 64 mcg/ml. Se evalúa un panel de 12 cepas en el ensayo. Este panel consiste en las siguientes cepas de laboratorio: *Enterococcus faecalis* 29212, *Staphylococcus aureus* 29213, *Staphylococcus aureus* 43300, *Moraxella catarrhalis* 49143, *Haelizophilus influenzae* 49247, *Streptococcus pneumoniae* 49619, *Staphylococcus epidermidis* 1024939, *Staphylococcus epidermidis* 1024961, *Escherichia coli* AG100 (AcrAB⁺), *Escherichia coli* AG100A (AcrAB⁻) # *Pseudomonas aeruginosa* K767 (MexAB⁺, OprM⁺), *Pseudomonas aeruginosa* K1119 (MexAB⁻, OprM⁻). La concentración mínima inhibidora (MIC) se determina como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utiliza un espectrofotómetro para ayudar a determinar el punto final de MIC.

[0208] Los ensayos de MIC pueden realizarse usando el método de microdilución en un formato de 96 pocillos. Los ensayos pueden realizarse en placas de 96 pocillos con un volumen final de 100 µl de caldo de Mueller Hinton ajustado con cationes que contiene diluciones en serie de 2 veces de compuestos que varían desde 32 a 0,06 µg/ml. El crecimiento bacteriano se puede medir a 600 nm usando un espectrofotómetro Molecular Devices SpectraMax 340PC. Las MIC se pueden determinar a continuación mediante un algoritmo del umbral de absorbancia y se confirman en algunos casos mediante la inspección de las placas sobre una caja con luz.

[0209] La concentración bactericida mínima (MBC) se puede determinar mediante el emplacado de alícuotas de series de dilución de MIC que no mostraron crecimiento bacteriano en placas de Petri que contenían medio de crecimiento semisólido apropiado. La concentración de compuesto más baja que dio lugar a > 99% de destrucción de las células bacterianas (en relación con los inóculos bacterianos iniciales en la prueba de MIC) se define como la MBC.

[0210] Se pueden usar varios paneles de cepas en varios puntos en el esquema de progresión del compuesto. El panel principal puede incluir cepas de prototipo único de patógenos adquiridos en la comunidad y en el hospital para determinar las actividades iniciales y los espectros de actividad. Las composiciones de paneles secundarios dependerán de los resultados de los paneles principales, e incluirán 10-20 cepas de las especies relevantes que incluirán las cepas adquiridas en la comunidad y las cepas adquiridas en el hospital resistentes a los antibióticos de *Staphylococcus aureus* y estafilococos negativos en coagulasa junto con otras cepas que son sensibles a los nuevos compuestos, y las cepas de control negativo. Los paneles secundarios se utilizarán durante la optimización de la serie química de los cabezas de serie. Los paneles terciarios incluirán 100-200 cepas clínicas de *S. aureus* y estafilococos negativos en coagulasa, junto con otras cepas relevantes como para los paneles secundarios. Los paneles terciarios se utilizarán durante la etapa de selección de compuestos candidatos y estudios preclínicos para generar parámetros de eficacia de población bacteriana, tales como MIC₅₀ y MIC₉₀.

[0211] Usando el ensayo descrito anteriormente, los valores de MIC medidos contra *Staphylococcus aureus* 29213 para 24 compuestos de la presente memoria, según lo dispuesto en la lista representativa anteriormente, variaban de menos de aproximadamente 0,06 µg/ml a más de aproximadamente 30 µg/ml con 9 de estos compuestos con una MIC de menos de 1.

Estudios de eficacia in vitro de *Franciscella tularensis*

[0212] Las pruebas de MIC de rutina de *F. tularensis* se pueden realizar sobre los compuestos que han demostrado la inhibición de actividad enzimática frente a la proteína FabI de *F. tularensis*. La prueba de MIC de *F. tularensis* se puede subcontratar a una instalación con capacidades BL3, y con experiencia en la manipulación de cultivos de *F. tularensis* en el laboratorio. Los estudios pueden llevarse a cabo con los métodos recomendados para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de *F. tularensis*.

Estudios de eficacia in vitro de *Helicobacter pylori*

[0213] Las pruebas de MIC de rutina de *H. pylori* se pueden realizar sobre los compuestos que han demostrado la inhibición de actividad enzimática frente a la proteína FabI de *H. pylori*. Los estudios pueden llevarse a cabo con los métodos recomendados para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori*.

Ensayos de citotoxicidad

[0214] La citotoxicidad de los nuevos compuestos puede evaluarse mediante el ensayo de Alamar Blue según las instrucciones del fabricante. Se pueden exponer líneas celulares humanas (por ejemplo, Jurkat) cultivadas en placas de 96 pocillos a diluciones en serie de los compuestos ensayados. Después de la adición de Alamar Blue, se puede determinar la viabilidad celular midiendo la absorbancia de las formas reducidas y oxidadas de Alamar Blue a 570 nm y 600 nm. La citotoxicidad se puede indicar como LD₅₀, la concentración que causa una reducción del 50% en la viabilidad celular.

Dosificaciones

[0215] La dosificación de cualquiera de las composiciones de la presente memoria variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar o prevenir, la vía de administración, y la forma de la composición de la invención. Cualquiera de las formulaciones de la invención se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas. Las dosis para las composiciones de la presente memoria se pueden determinar fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o tal como se enseña en el presente documento.

[0216] En ciertos casos, la dosificación de los compuestos de la invención estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 ng a aproximadamente 10 g por kg de peso corporal, específicamente en el intervalo de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 0,1 g por kg, y más específicamente en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 10 mg por kg.

[0217] Una dosis o cantidad eficaz, y cualquier posible efecto en el momento de la administración de la formulación, pueden necesitar ser identificado para cualquier composición particular de la presente memoria. Esto puede conseguirse mediante experimentos de rutina tal como se describe en el presente documento, usando uno o más grupos de animales (preferiblemente al menos 5 animales por grupo), o en los ensayos humanos si es apropiado. La eficacia de cualquier composición de la invención y el método de tratamiento o prevención se puede evaluar mediante la administración de la composición y la evaluación del efecto de la administración mediante la medición de uno o más índices aplicables, y la comparación de los valores de después del tratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices antes del tratamiento.

[0218] El tiempo preciso de administración y la cantidad de cualquier composición particular de la invención que producirá el tratamiento más eficaz en un paciente determinado dependerá de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de una composición de la invención, la condición fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, la capacidad de respuesta a una dosis determinada y tipo de medicación), vía de administración, y similares. Las directrices presentadas en este documento pueden utilizarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinar el tiempo y/o cantidad de administración óptimos, lo que no requerirá más que experimentación de rutina que consiste en el control del sujeto y el ajuste de la dosis y/o los tiempos.

[0219] Mientras el sujeto se está tratando, la salud del paciente puede controlarse midiendo uno o más de los índices relevantes en tiempos predeterminados durante el período de tratamiento. El tratamiento, incluida la composición, cantidades, tiempos de administración y la formulación, puede optimizarse de acuerdo a los resultados de dicho control. El paciente puede reevaluarse periódicamente para determinar el grado de mejoría mediante la medición de los mismos parámetros. Se pueden realizar ajustes de la cantidad o cantidades de la composición de la invención administrada y posiblemente del tiempo de administración en base a estas reevaluaciones.

[0220] El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se puede aumentar en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto terapéutico óptimo.

[0221] El uso de las presentes composiciones puede reducir la dosis requerida para cualquier agente individual contenido en las composiciones (por ejemplo, el inhibidor de FabI) porque el inicio y la duración del efecto de los diferentes agentes pueden ser complementarios.

[0222] La toxicidad y la eficacia terapéutica de las presentes composiciones se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para la determinación de la LD₅₀ y la ED₅₀.

[0223] Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para utilizar en seres humanos. La dosificación de cualquier composición de la invención se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para las composiciones de la presente memoria, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular.

Formulación

[0224] Las composiciones antibacterianas de la presente memoria pueden administrarse por diversos medios, dependiendo de su uso previsto, como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, si las composiciones de la presente memoria se administran por vía oral, se pueden formular como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. Alternativamente, las formulaciones de la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea), preparaciones de infusión de gotas o supositorios. Para la aplicación por la vía de la membrana mucosa oftálmica, las composiciones de la presente memoria se pueden formular como gotas para los ojos o ungüentos para los ojos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios

convencionales, y, si se desea, las composiciones se pueden mezclar con cualquier aditivo convencional, tal como un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsionante o un agente de recubrimiento.

5 **[0225]** En las formulaciones de la presente descripción, pueden estar presentes en la agentes formulados agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

10 **[0226]** Las presentes composiciones pueden ser adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, aerosol y/o administración parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de composición que puede combinarse con un material portador para producir una dosis única variará dependiendo del sujeto que se está tratando, y el modo particular de administración.

15 **[0227]** Los métodos de preparación de estas formulaciones incluyen la etapa de poner en contacto las composiciones de la presente memoria con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de manera uniforme e íntima los agentes con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto.

20 **[0228]** Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, píldoras, pastillas, comprimidos, pastillas de chupar (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de la presente composición como principio activo. Las composiciones de la presente memoria también pueden administrarse como un bolo, electuario, o pasta.

25 **[0229]** En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), la presente composición se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol de acetilo y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las composiciones también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes, tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

30 **[0230]** Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la presente composición humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, pastillas y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

35 **[0231]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la presente composición, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

40 **[0232]** Las suspensiones, además de la presente composición, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 5 **[0233]** Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse por mezcla de la presente composición con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad del cuerpo y liberará el agente activo. Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen vehículos, tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.
- 10 **[0234]** Las formas de dosificación para la administración transdérmica de una composición de la invención incluye polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propelente que puedan ser necesarios.
- 15 **[0235]** Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la presente composición, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- 20 **[0236]** Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de la presente composición, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- 25 **[0237]** Las composiciones y compuestos de la presente memoria se pueden administrar alternativamente mediante aerosol. Esto se logra mediante la preparación de un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría utilizar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). Se pueden utilizar nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente a la cizalla, lo que puede dar lugar a la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones de la invención.
- 30 **[0238]** Normalmente, se fabrica un aerosol acuoso mediante la formulación de una solución o suspensión acuosa de una composición de la invención junto con vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizadores varían con los requerimientos de la composición de la invención particular, pero habitualmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, o polietilenglicol), proteínas inocuas, como la albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de soluciones isotónicas.
- 35 **[0239]** Las composiciones farmacéuticas de esta memoria adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.
- 40 **[0240]** Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la memoria incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de
- 50 partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- [0241]** En ciertos casos, los presentes compuestos se pueden formular como un comprimido, pastilla, cápsula u otra formulación ingerible adecuada (colectivamente en lo sucesivo "comprimido"), para proporcionar una dosis terapéutica en 10 comprimidos o menos. En otro ejemplo, se proporciona una dosis terapéutica en 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 ó 3 comprimidos.
- 55 **[0242]** En un cierto caso, el agente antibacteriano se formula para la administración oral como un comprimido o una solución o suspensión acuosa. En otro caso de la forma del comprimido del agente antibacteriano, los comprimidos se formulan de tal manera que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en 20 comprimidos, si se toman juntos, proporcionaría una dosis de al menos la dosis efectiva media (ED₅₀), por ejemplo, la dosis a la que al menos el 50% de los individuos mostraron el efecto cuantitativo de inhibición del crecimiento o protección de células bacterianas (por ejemplo, una reducción estadísticamente significativa en la infección). En un caso adicional, los comprimidos se formulan de tal manera que la cantidad total de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en 10, 5, 2 ó 1 comprimidos proporcionaría al menos una dosis ED₅₀ a un paciente (mamífero humano o no humano). En otros casos, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en 20, 10, 5 ó 2 comprimidos tomadas en un período de tiempo de 24 horas proporcionaría un
- 60
- 65

régimen de dosificación que proporciona, de media, un nivel medio en plasma del agente o agentes antibacterianos de al menos la concentración ED_{50} (la concentración para el 50% del efecto máximo de, por ejemplo, la inhibición del crecimiento celular bacteriano). En otros casos, se proporciona menos de 100 veces, 10 veces, o 5 veces la ED_{50} . En otros casos, una dosis única de comprimidos (comprimidos 1-20) proporciona aproximadamente de 0,25 mg a 1250 mg de un agente o agentes antibacterianos.

[0243] Asimismo, los agentes antibacterianos se pueden formular para la administración parenteral, como por ejemplo, para la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, el agente antibacteriano se puede proporcionar en una solución o suspensión (colectivamente en lo sucesivo "solución inyectable") estéril. La solución inyectable se formula de tal manera que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en una inyección de bolo de 200 cm^3 proporcionaría una dosis de al menos la dosis efectiva media, o menos de 100 veces la ED_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la ED_{50} . La solución inyectable se puede formular de tal manera que la cantidad total de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en inyecciones de 100, 50, 25, 10, 5, 2,5, o 1 cm^3 proporcionaría una dosis ED_{50} a un paciente, o menos de 100 veces la ED_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la ED_{50} . En otros casos, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en un volumen total de 100, 50, 25, 5 o 2 cm^3 a ser inyectado al menos dos veces en un período de tiempo de 24 horas proporcionaría un régimen de dosificación que proporciona, de media, un nivel medio en plasma del agente o agentes antibacterianos de al menos la concentración ED_{50} , o menos de 100 veces la ED_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la ED_{50} . En otros casos, la inyección de una dosis proporciona alrededor de 0,25 mg a 1250 mg de agente antibacteriano.

Eficacia del tratamiento

[0244] La eficacia del tratamiento con las composiciones de la invención se puede determinar en un número de maneras conocidas por los expertos en la materia.

[0245] En un método de ejemplo, la tasa de supervivencia media de las bacterias o el tiempo o esperanza de vida promedio de las bacterias para el tratamiento con una composición de la invención puede compararse con otras formas de tratamiento con el inhibidor particular de FabI, o con otros agentes antibióticos. La disminución en la tasa o tiempo de supervivencia o esperanza de vida promedio de las bacterias para el tratamiento con una composición de la invención en comparación con el tratamiento con otro método puede ser del 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400%, incluso más. El período de tiempo para la observación de dicha disminución puede ser de aproximadamente 3, 5, 10, 15, 30, 60 o 90 o más días. La comparación puede hacerse frente al tratamiento con el inhibidor particular de FabI contenido en la composición de la invención, o con otros agentes antibióticos o la administración de los mismos o diferentes agentes por un método diferente, o la administración como parte de un dispositivo de administración de fármacos diferente de la presente composición. La comparación puede hacerse frente a la misma dosificación o una dosificación eficaz diferente de los diversos agentes. Los diferentes regímenes comparados pueden utilizar las mediciones de los niveles de bacterias para evaluar la eficacia.

[0246] Alternativamente, una comparación de los diferentes regímenes de tratamiento descritos anteriormente puede basarse en la eficacia del tratamiento usando índices estándar para infecciones bacterianas conocidas por los expertos en la materia. Un método de tratamiento puede ser un 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300% más eficaz que otro método.

[0247] Alternativamente, los diferentes regímenes de tratamiento pueden analizarse mediante la comparación del índice terapéutico de cada uno de ellos con el tratamiento con una composición de la invención en comparación con otro régimen que tiene un índice terapéutico dos, tres, cinco o siete veces el del tratamiento con otro método utilizando el mismo o diferente inhibidor de FabI, o incluso uno, dos, tres o más órdenes de magnitud mayor que el mismo.

[0248] Como ejemplo no limitante, para determinar si los compuestos son bactericidas o bacteriostáticos a concentraciones relevantes, y para examinar la cinética de la destrucción bacteriana, se puede realizar el siguiente experimento con *S. aureus*, *S. epidermidis* y cepas y antibióticos de control apropiados. A cultivos logarítmicos frescos en 10^7 células viables/ml, se puede añadir compuesto para alcanzar concentraciones de X1, X2 o X4 la MIC. Los cultivos de control no recibirán ningún compuesto. A intervalos de 1 hora, se diluirán alícuotas y se sembrarán para determinar los recuentos viables. Los gráficos de las células viables frente al tiempo hasta 24 horas revelarán las propiedades bactericidas/bacteriostáticas de los compuestos, y también mostrarán la cinética de destrucción. Estos experimentos son importantes para determinar si estos inhibidores tienen efectos dependientes del tiempo o efectos dependientes de la concentración, y se utilizarán para ayudar a establecer las dosificaciones apropiadas *in vivo* en combinación con las mediciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

[0249] En la práctica de los presentes métodos, las composiciones antibacterianas de la presente memoria inhiben FabI bacteriana con una K_i de 5 μM o menos, 1 μM o menos, 100 nM o menos, 10 nM o menos o incluso 1 nM o menos. En el tratamiento de seres humanos o de otros animales, el presente método puede emplear inhibidores de FabI que son selectivos para la enzima bacteriana con respecto a la enoíl CoA hidratasa de animales huésped, por ejemplo, la K_i para la inhibición de la enzima bacteriana es al menos un orden, dos órdenes, tres órdenes, o incluso

cuatro o más órdenes de magnitud menor que la K_i para la inhibición de la enoil CoA hidratasa del ser humano (u otro animal). Es decir, la práctica del presente método *in vivo* en animales utiliza inhibidores de FabI con índices terapéuticos de al menos 10.100 o 1.000.

[0250] Del mismo modo, en la práctica del presente método, los compuestos antibacterianos de la presente memoria inhiben FabI con una IC_{50} de 30 μM o menos, 10 μM o menos, 100 nM o menos, o incluso 10 nM o menos. En el tratamiento de seres humanos u otros animales, el presente método puede emplear inhibidores de FabI que son selectivos para la enzima bacteriana con respecto a la enoil CoA hidratasa de animales huéspedes, por ejemplo, la IC_{50} para la inhibición de la enzima bacteriana es al menos un orden, dos órdenes, tres órdenes, o incluso cuatro órdenes de magnitud menores que la IC_{50} para la inhibición de enoil CoA hidratasa del ser humano (u otro animal). Es decir, en casos preferidos, la práctica del presente método *in vivo* en animales utiliza inhibidores de FabI con índices terapéuticos de al menos 10, 100 o 1.000.

[0251] Alternativamente, la inhibición bacteriana por un compuesto antibacteriano de la presente memoria también puede caracterizarse en términos de la concentración mínima inhibidora (MIC), que es la mayor concentración de compuesto requerida para alcanzar una inhibición completa del crecimiento de células bacterianas. Tales valores son bien conocidos por los expertos en la técnica como representativos de la eficacia de un agente antibacteriano particular contra un organismo o grupo de organismos particulares. En la práctica de los presentes métodos, las composiciones antibacterianas de la presente memoria inhiben el crecimiento bacteriano con valores de CIM de aproximadamente 32 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 16 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 8 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 4 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 2 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 1 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 0,5 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 0,25 $\mu g/ml$, o incluso menos de aproximadamente 0,125 $\mu g/ml$. También se puede utilizar el valor de MIC₉₀, definido como la concentración de un compuesto necesaria para inhibir el crecimiento del 90% de las cepas bacterianas dentro de una población determinada de cepas bacterianas. En cierto casos, se seleccionan los compuestos de la presente memoria para usar en base, entre otras cosas, a que tengan valores de MIC₉₀ de menos de aproximadamente 32 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 16 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 8 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 4 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 2 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 1 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 0,5 $\mu g/ml$, menos de aproximadamente 0,25 $\mu g/ml$, o incluso menos de aproximadamente 0,125 $\mu g/ml$.

[0252] En otros casos, se seleccionan los presentes compuestos para su uso en animales o cultivo de células/tejido de animales en base, al menos en parte, a que tengan una LD_{50} de al menos un orden, o dos órdenes o tres órdenes, o incluso cuatro órdenes o más de magnitud mayor que la ED_{50} . Es decir, en ciertos casos, en los que los presentes compuestos se van a administrar a un animal, un índice terapéutico adecuado es preferiblemente mayor que 10, 100, 1.000 o incluso 10.000.

Kits

[0253] Esta memoria también proporciona kits para la aplicación conveniente y efectiva de los métodos de esta memoria. Dichos kits comprenden cualquier composición de la invención, y un medio para facilitar el cumplimiento de los métodos de esta memoria. Dichos kits proporcionan un medio conveniente y eficaz para asegurar que el sujeto a ser tratado toma el principio activo apropiado en la dosis correcta de la manera correcta. Los medios de cumplimiento de dichos kits incluyen cualquier medio que facilita la administración de los principios activos de acuerdo con un método de esta memoria. Dichos medios de cumplimiento incluyen instrucciones, envases y medios de distribución, y sus combinaciones. Los componentes del kit se pueden envasar para la práctica, ya sea manual o parcialmente o totalmente automatizada, de los métodos anteriores. En otros casos que implican kits, esta memoria contempla un kit que incluye composiciones de la presente memoria, y opcionalmente instrucciones para su uso.

[0254] Los ejemplos siguientes no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de esta invención, pero se proporcionan para ilustrar cómo preparar y usar los compuestos de la presente invención. Muchas otras realizaciones de esta invención serán evidentes para un experto en la técnica.

EJEMPLOS

General

[0255] Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (1H RMN) se registraron a 200, 300 ó 500 MHz, y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) a campo abajo del patrón interno tetrametilsilano (TMS) o de disolvente deuterado. Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en Hertz. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo, $DMSO-d_6$ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, CD_3OD es tetrauteriometanol y D_2O es óxido deuterado. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando técnicas de ionización por electrospray (ESI). La cromatografía súbita ("flash") se llevó a cabo en gel de sílice Kieselgel 60 (malla 230-400) de E. Merck. La HPLC analítica se realizó en sistemas de cromatografía de Varian. Celite® es un auxiliar de filtración compuesto de sílice

de diatomeas lavada con ácido y es una marca comercial registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. Las abreviaturas generales son las siguientes: EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, (*i*-Pr)₂EtN = *N,N*-diisopropiletilamina, DMF = *N,N*-dimetilformamida, MeOH = metanol, EtOH = etanol, THF = tetrahidrofurano, DMSO = dimetilsulfóxido, Et₂O = éter dietílico, Ar = argón, Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II), P(*o*-tol)₃ = tri-*orto*-tolilfosfina, EtOAc = acetato de etilo, ACE-Cl = cloroformiato de 1-cloroetilo, sat = saturado, Et₃N = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio, HOAc = ácido acético, EtCN = propionitrilo, CbzCl = cloroformiato de bencilo, MeCN = acetonitrilo.

Preparación 1

Preparación de Metil- (1-propil-naftalen-2-ilmetil)-amina

[0256] Una solución de metilamina 2,0 M en metanol (20 ml) se añadió a 1-propil naftalen-2-carbaldehído (0,983 g, 4,95 mmol) en atmósfera de N₂ y se dejó agitar durante 18 h. La solución se concentró bajo presión reducida. A continuación, el aceite amarillo oscuro resultante se solvató en EtOH (20 ml) en atmósfera de N₂. A la solución se añadió NaBH₄ (0,187 g, 4,95 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 6,5 h. La reacción se concentró a presión reducida, después se solvató en NaOH 1 N (20 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,94 g, 89%) como un aceite de color amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87-7,73 (m, 4H), 7,51-7,43 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 3H).

Preparación 2

Preparación de (4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)-metilamina

a) 4-fluoro-naftalen-1-carbaldehído

[0257] Una solución de α,α-diclorometil metil éter (5,9 ml, 65 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió en un baño de hielo y después se trató gota a gota durante 15 min con SnCl₄ (7,6 ml, 65 mmol). Después de agitar durante 45 min, se añadió una solución de 1-fluoronaftaleno (5,5 ml, 50 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,62 g, 87%) como un sólido de color amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

b) (4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)metilamina

[0258] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 4-fluoro-naftalen-1-carbaldehído por el 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (3,18 g, 98%) se preparó como un aceite dorado: MS (ESI) *m/e* 190 (M + H)⁺.

Preparación 3

Preparación de (naftalen-4-cloro-1-ilmetil)metilamina

a) 4-cloro-naftalen-1-carbaldehído

[0259] Según el procedimiento de la Preparación 2 (a), excepto que se sustituyó 1-cloronaftaleno por 1-fluoronaftaleno, el compuesto del título (36,5 g, 55%) se preparó como un aceite amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 191 (M + H)⁺.

b) (4-cloro-naftalen-1-ilmetil)metilamina

[0260] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 4-cloro-naftalen-1-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,06 g, 60%) se preparó como un aceite amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 206 (H + M)⁺.

Preparación 4

Preparación de (3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil metilamina

a) 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído

[0261] El reactivo de Vilsmeier se preparó mediante la adición gota a gota de POCl₃ (7,9 ml, 84 mmol) en DMF enfriada con hielo (14 ml). Se añadió una solución de ácido 2-carboximetilsulfanil-benzoico (3,0 g, 14 mmol) en DMF

(15 ml) gota a gota al reactivo de Vilsmeier. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se calentó hasta 80°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió hielo triturado hasta que apareció un precipitado amarillo brillante. El sólido se aisló por filtración. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 3:2) produjo el compuesto del título (1,87 g, 68%) como un polvo amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H).

b) (3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina

[0262] A 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído (1,9 g, 9,5 mmol) se añadió una solución de metilamina 2 M en metanol (32 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en etanol (32 ml). La solución se enfrió hasta 0°C, se añadió NaBH_4 (0,54 g, 14 mmol) en una parte y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se solvató en NaOH 1M (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1:1) produjo el compuesto del título (1,62 g, 80%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó bajo vacío: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Preparación 5

Preparación de (5-cloro-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina

a) Metilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[0263] A una solución del éster etílico del ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,27 g, 5,3 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió *O,N*-dimetil-hidroxilamina (9,6 ml de una solución 1M en tolueno, 9,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche, después de lo cual la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de K_2CO_3 al 10% (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,12 g, 96%) como un sólido de color amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3H); MS (ESI) m/e 222 ($M + H$)⁺.

b) (5-cloro-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina

[0264] A una solución enfriada con hielo de metilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (2,12 g, 9,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (19 ml de una solución 1 M en THF, 19,0 mmol). Una vez completada la adición, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente mediante la adición consecutiva de agua (0,90 ml), una solución acuosa de NaOH al 15% (0,90 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, cuantitativo) como un aceite naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25-1,14 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 6

Preparación de (1,7-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina

a) 1,7-dimetil-1H-indol

[0265] Se aclaró hidruro sódico (1,15 g, 28,7 mmol, 60% en aceite mineral) con hexanos y después se suspendió en DMF (20 ml). A esta suspensión se le añadió 7-metilindol (2,5 g, 19 mmol) por partes. Se dejó disminuir el desprendimiento de gas entre las adiciones. La mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se añadió CH_3I (2,71 g, 95,5 mmol) en una vez. La reacción exotérmica se enfrió hasta 30°C y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con agua (100 ml) y después la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,85 g, cuantitativo) como un aceite de color rosa que cristalizó tras el secado al vacío: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 3H), 6,41 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,7 (s, 3H).

b) 1, 7-dimetil-1H-indol-2-carbaldehído

[0266] A una solución de 1,7-dimetilindol (2,85 g, 19,6 mmol) y TMEDA (3,3 ml, 21,6 mmol) en éter dietílico (30 ml) a -30°C en atmósfera de N₂ se le añadió n-butil-litio (13,5 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 21,6 mmol) gota a gota. La solución de color naranja resultante se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se añadió en una parte DMF (4,6 ml, 58,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una

solución acuosa saturada de NH₄Cl y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo, 95:5) produjo el compuesto del título (1,57 g, 46%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

c) (1, 7-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)metilamina

[0267] A 1,7-dimetil-1*H*-indol-2-carbaldehído (1,57 g, 9,06 mmol) se añadió una solución de solución 2 M de metilamina en metanol (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en etanol (30 ml). La solución se enfrió a 0°C y, a continuación se añadió en una parte NaBH₄ (0,34 g, 9,1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió NaBH₄ adicional (0,18 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se combinó con NaOH 1 M (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,60 g, 94%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 7

Preparación de (5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina

a) 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído

[0268] A una solución de 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofeno (4,83 g, 29,1 mmol) en THF (50 ml) a -30°C en atmósfera de N₂ se le añadió n-butil-litio (20,0 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 32,0 mmol) gota a gota. La solución de color naranja resultante se agitó durante 1 h y a continuación se añadió DMF en una parte (3,4 ml, 43,7 mmol). La solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,55 g, 97%) como un sólido de color amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

b) (5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina

[0269] A 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído (5,43 g, 28,0 mmol) se añadió una solución de metilamina 2 M en metanol (94 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en etanol (90 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y, a continuación se añadió NaBH₄ (1,06 g, 28,0 mmol) en una parte. La mezcla se agitó 4 h, después de lo cual se añadió NaBH₄ (0,54 g, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se combinó con NaOH 1 M (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (5,26 g, 90%) como un aceite de color amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Preparación 8

Preparación de (5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina

a) 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído

[0270] A una solución de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno (4,98 g, 27,3 mmol) en THF (50 ml) a -40°C se añadió n-butil litio (18,7 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 30,0 mmol) gota a gota. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se añadió DMF en una parte (6,3 ml, 81,9 mmol). La solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,62 g, 89%) como un sólido de color amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

b) (5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina

[0271] A 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído (5,10 g, 24,2 mmol) se añadió una solución de metilamina 2 M en metanol (81 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en etanol (81 ml). La solución se enfrió hasta 0°C, se añadió en una parte NaBH_4 (1,37 g, 36,3 mmol), y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se combinó con NaOH 1 M (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (4,83 g, 88%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó bajo vacío: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69-7,59 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Preparación 9

Preparación de (3-metoxi-2-propoxi-bencil)metilamina

a) 3-metoxi-2-propoxi-benzaldehído

[0272] Una suspensión de 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 65,6 mmol), 1-bromopropano (60 ml, 657 mmol) y K_2CO_3 (11,3 g, 82,1 mmol) en MeCN (250 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (12,9 g, cuantitativo) como un aceite de color amarillo claro: MS (ESI) m/e 195 ($M + H$) $^+$.

b) (3-metoxi-2-propoxi-bencil)metilamina

[0273] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 3-metoxi-2-propoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (13,2 g, 96%) se preparó como un aceite de color amarillo claro: MS (ESI) m/e 210 ($M + H$) $^+$.

Preparación 10

Preparación de (2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)metilamina

a) 2-isopropoxi-3-metoxi-benzaldehído

[0274] Según el procedimiento de la Preparación 9(a), excepto que se sustituyó 2-yodopropano por 1-bromopropano, el compuesto del título (35,6 g, cuantitativo) se preparó como un aceite de color amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,5 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,63 (septeto app, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

b) (2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)metilamina

[0275] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2-isopropoxi-3-metoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (39,6 g, 93%) se preparó como un aceite amarillo: MS (ESI) m/e 210 ($M + H$) $^+$.

Preparación 11

Preparación de (2-etoxi-3-metil-bencil)metilamina

a) 2-etoxi-3-metil-benzaldehído

[0276] Según el procedimiento de la Preparación 9(a), excepto que se sustituyó 2-hidroxi-3-metil-benzaldehído por 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído, y se sustituyó yodoetano por 1-bromopropano, el compuesto del título (10,8 g, 99%) se preparó como un aceite marrón: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,4 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) (2-etoxi-3-metil-bencil)metilamina

[0277] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2-etoxi-3-metil-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (11,2 g, 95%) se preparó como un aceite amarillo: MS (ESI) m/e 180 ($M + H$) $^+$.

Preparación 12Preparación de naftalen-metil-2-il-metilamina

- 5 **[0278]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó naftalen-2-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,00 g, 91%) se preparó como un aceite claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,52 (s, 1H).

Preparación 13

- 10 Preparación de naftalen-metil-1il-metilamina
- 15 **[0279]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 1-naftalen-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,44 g, 91%) se preparó como un aceite naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,40 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50 (s, 1H).

Preparación 14

- 20 Preparación de (4-metanosulfonil-bencil)metilamina
- 25 **[0280]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 4-metanosulfonil benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,35 g, 63%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 200 (M + H) $^+$.

Preparación 15Preparación de metil-quinolin-5-il-metilamina

- 30 **[0281]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó quinolin-5-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,21 g, 84%) se preparó como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (s, 1H).

Preparación 16Preparación de (2,3-dimetil-bencil)metilamina

- 40 **[0282]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,3-dimetilbenzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,69 g, 72%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,09-7,08 (m, 1H), 7,01-6.99 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Preparación 17

- 45 Preparación de (2,4,5-trimetoxi-bencil)-metilamina

- 50 **[0283]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,90 g, 88%) se preparó como un aceite de color amarillo claro: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,53 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Preparación 18

- 55 Preparación de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-metilamina

- 60 **[0284]** Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (3,23 g, 97%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,88-6,75 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (s, 1H).

Preparación 19Preparación de benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-metilamina

[0285] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó benzo[1,3]dioxol-4-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,79 g, 81%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,84-6,82 (m, 1H), 6,79- 6,77 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 1H).

5 Preparación 20

Preparación de (4-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina

10 [0286] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó 4-etoxi-3-metoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,93 g, 89%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,90-6,76 (m, 3H), 3,97 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (br s, 1H), 1,33- 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación 21

15 Preparación de (2-etoxi-3-metoxi-bencil-metilamina
[0287] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó 2-etoxi-3-metoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,03 g, 93%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,99-6,88 (m, 3H), 3,92 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,26 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

Preparación 22

25 Preparación de (3,4-dimetil-bencil)-metilamina
[0288] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó de 3,4-dimetil-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,96 g, 89%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,92-6,80 (m, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 1H).

Preparación 23

Preparación de (2,4,5-trimetil-bencil)-metilamina

35 [0289] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó de 2,4,5-trimetil benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,48 g, 67%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,76 (s, 1H).

Preparación 24

Preparación de metil-quinolin-3-il-metilamina

40 [0290] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó quinolin-3-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,73 g, 73%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,60-8,58 (s, 2H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,33 (s, 2H).

Preparación 25

50 Preparación de (3,4-dimetoxi-bencil)metilamina
[0291] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se substituyó de 3,4-dimetoxi benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,10 g, 96%) se preparó como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,92-6,80 (m, 3H), 3,72 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Preparación 26

Preparación de (3,4-dimetil-tieno [2,3-b] tiofen-2-ilmetil)metilamina

60 [0292] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustityó 3,4-dimetil-tieno[2,3-b]tiofen-2-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (3,13 g, 97%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,07 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 1H).

65 Preparación 27

Preparación de benzofuran-2-ilmetil-metilamina

5 [0293] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó benzofuran-2-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (4,98 g, 92%) se preparó como un aceite naranja: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58-7,49 (m, 2H), 7,24- 7,19 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Preparación 2810 Preparación de Metil-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)amina

[0294] Según el procedimiento de la preparación 1, excepto que se sustituyó 2-metil-naftalen-1-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,72 g, 79%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,74 (s, 1H).

Preparación 2920 Preparación de bifenil-3-ilmetil-metilamina

[0295] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó bifenil-3-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (0,78 g, 76%) se preparó como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66-7,52 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 7H), 3,69 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 1H).

25 Preparación 30Preparación de (2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)metilamina

30 [0296] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2-etoxi-naftalen-1-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,02 g, 94%) se preparó como un aceite amarillo-naranja: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85-7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74-7,33 (m, 3H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

35 Preparación 31Preparación de (2,3,4-trimetoxi-bencil)metilamina

40 [0297] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,3,4-trimetoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,17 g, cuantitativo) se preparó como un aceite de color amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 8,5 Hz 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 1H).

Preparación 3245 Preparación de (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)metilamina

[0298] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, se preparó el compuesto del título (1,28 g, 59%) como un aceite de color amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,78-6,73 (m, 3H), 4,20 (s, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 1H).

Preparación 3355 Preparación de (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metilamina

[0299] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, se preparó el compuesto del título (1,97 g, 91%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,85-6,82 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (s, 1H).

60 Preparación 34Preparación (4,5-dimetil-naftalen-1-ilmetil)metilamina

[0300] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 4,5-dimetil-naftalen-1-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (0,88 g, 88%) se preparó como un sólido blanco : ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,87 (dos s, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (br s, 1H).

Preparación 35

Preparación de (23-dietoxi-bencil)metilamina

[0301] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 2,3-dietoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,81 g, 84%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,96-6,83 (m, 3H), 4,01 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,81 (br s, 1H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación 36

Preparación de (3-etoxi-2-metoxi-bencil)metilamina

[0302] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 3-etoxi-2-metoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,60 g, 74%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95-6,88 (m, 3H), 4,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (br s, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación 37

Preparación de (etil-3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina

[0303] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 3-metil-benzofuran-2-carbaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (2,05 g, cuantitativo) se preparó como un aceite de color amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

Preparación 38

Preparación de (3-cloro-2-metoxi-bencil)metilamina

[0304] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 3-cloro-2-metoxi-benzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,15 g, 55%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37-7,33 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).

Preparación 39

Preparación de (3-Cloro-2-etoxi-bencil)metilamina

a) 3-cloro-2-etoxibenzaldehído

[0305] Se añadió yodoetano (1,54 ml, 19,2 mmol) a una solución en agitación de 3-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (2,01 g, 12,8 mmol) y K_2CO_3 (3,90 g, 28,2 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 h. El calor se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con H_2O (70 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 91%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

b) (3-cloro-2-etoxi-bencil)metilamina

[0306] Según el procedimiento de la Preparación 1, excepto que se sustituyó 3-cloro-2-etoxibenzaldehído por 1-propil-naftalen-2-carbaldehído, el compuesto del título (1,36 g, 58%) se preparó como un aceite amarillo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 3,93 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Preparación 40

Preparación de metil-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-amina

a) tieno [3,2-c] piridin-2-carbaldehído

[0307] Se agitó en argón una solución de tieno[3,2-c]piridina (500 mg, 3,70 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se mantuvo a -78°C mientras se añadía una solución de n-butil-litio 1,6 M en hexano (2,5 ml, 4,07 mmol) gota a gota. La solución de color rojo vino resultante se agitó durante 5 min, a continuación se añadió DMF (573 µl, 7,4 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de HCl al 10%, se alcalinizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir un residuo oleoso que se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70%:hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (41,5 %): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H); MS (ES) *m/e* 164 (M + H)⁺.

b) metiltieno[3,2-c]piridin-2-metilamina

[0308] Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una solución de tieno[3,2-c] piridin-2-carbaldehído (720 mg, 4,41 mmol) en una solución de metilamina 2,0 M en metanol (25 ml). Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en metanol anhidro (10 ml), después se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le añadió NaBH₄ (167 mg, 4,41 mmol) en una parte. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se trató con NaOH 1,0 N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄, a continuación se concentraron para proporcionar un residuo amarillo que se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 10% en MeOH:CH₂Cl₂). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 63,6%: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,54 (s, 3 H); MS (ES) *m/e* 179 (M + H)⁺.

Preparación 41Preparación de (1H-indol-5-ilmetil)metilamina

[0309] Se disolvió indol-5-carbaldehído (1,0 g, 6,9 mmol) se disolvió en metanol anhidro (15 ml). Se añadió metilamina (9,9 ml de una solución 2 M en metanol, 19,8 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La solución se concentró hasta un aceite amarillo y después se disolvió en metanol anhidro (20 ml). Se añadió borohidruro de sodio (262 mg, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y la solución se concentró. Se añadió hidróxido sódico (5 ml, 1N) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (980 mg, 91%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 6,55 (m, H), 3,85 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 42Preparación de metil(1-metilindol-5-ilmetil)amina

a) 1-Metilindol-5-carbaldehído

[0310] A una solución de indol-5-carbaldehído (1,0 g, 6,9 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidruro de sodio (303 mg de dispersión al 60% en aceite, 7,59 mmol) en 3 partes. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió yoduro de metilo (1,96 g, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir *N*-metilindol-5-carboxaldehído como un aceite naranja (1,0 g, 91%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, H), 3,95 (s, 3 H).

b) Metil-(1-metilindol-5-ilmetil)amina

[0311] Se disolvió *N*-metilindol-5-carbaldehído (800 mg, 5,1 mmol) en metanol anhidro (15 ml). Se añadió metilamina (7,15 ml de una solución 2 M en metanol, 15,3 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La solución se concentró hasta un aceite amarillo y después se disolvió en metanol anhidro (15 ml). Se añadió borohidruro de sodio (194 mg, 5,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y la solución se concentró hasta un aceite naranja. Se añadió hidróxido sódico (5 ml, 1 N) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (885 mg, 100%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,35-7,11 (m, 3H), 6,51 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Preparación 43Preparación de (1*H*-indol-7-ilmetil)metilamina

[0312] Se disolvió indol-7-carbaldehído (500 mg, 3,4 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Se añadió metilamina (5,1 ml de una solución 2 M en metanol, 9,55 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La solución se concentró hasta un aceite amarillo y después se disolvió en metanol anhidro (10 ml). Se añadió borohidruro de sodio (131 mg, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y la solución se concentró. Se añadió hidróxido sódico (5 ml, 1N) y el indol se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (484 mg, 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,04 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Preparación 44Preparación de Metil-(1-metilindol-7-ilmetil)amina

[0313] A una solución de indol-7-carboxaldehído (500 mg, 3,45 mmol) en DMF (8 ml) se añadió hidruro de sodio (152 mg de dispersión al 60% en aceite, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (0,98 g, 6,9 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar N-metilindol-7-carboxaldehído como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

[0314] El aceite en bruto se disolvió en metanol anhidro (10 ml). Se añadió metilamina (5,1 ml de una solución 2 M en metanol, 9,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución se concentró hasta un aceite amarillo y después se disolvió en metanol anhidro (10 ml). Se añadió borohidruro de sodio (131 mg, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y la solución se concentró hasta un aceite naranja. Se añadió hidróxido sódico (5 ml, 1N) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (400 mg, 68%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23-6,94 (m, 3H), 6,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Preparación 45Preparación de (1*H*-indol-6-ilmetilmetil)aminaa) (1*H*-indol-6-il)metanol

[0315] Se disolvió ácido indol-6-carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol) en THF anhidro (20 ml) en atmósfera de argón. Se añadió hidruro de litio y aluminio (494 mg, 13 mmol) por partes y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió acetato de etilo (10 ml) con cuidado, seguido de metanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró a través de celite. La solución se concentró y se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (880 mg, 96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,51-6,49 (m, 1H), 4,70 (s, 2H).

b) 1*H*-indol-6-carbaldehído

[0316] Se disolvió peryodinano de Dess-Martin (1,53 g, 2,6 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se añadió indol-6-il-metanol (500 mg, 3,4 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió hidróxido sódico (5 ml de una solución 1 N) y la reacción se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (5 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (275 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,57-6,5 (m, 1H).

c) (1*H*-indol-6-ilmetil)metilamina

[0317] Se disolvió indol-6-carboxaldehído (90 mg, 0,62 mmol) en metanol anhidro (3 ml). Se añadió metilamina (0,95 ml de una solución 2 M en metanol, 1,86 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La solución se concentró hasta un aceite amarillo y después se disolvió en metanol anhidro (3 ml). Se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y la solución se concentró. Se añadió hidróxido sódico (2 ml, 1 N) y el indol se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (98 mg, 100%). ¹H RMN (300 MHz,

CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 46

Preparación de *N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida

[0318] Según el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó el ácido acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (1,51 g, 58%) se preparó como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71-7,50 (s, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,15-6,90 (m, 2H), 6,80-6,53 (m, 1H), 6,45-6,35 (s, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 3H).

Preparación 47

Preparación de *N*-metil-*N*-(3-metil-benzo [b] tiofen-2-ilmetil)acrilamida

[0319] Se trató una solución de metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina (1,95 g, 11,4 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) con cloruro de acrililo (1,2 ml, 14 mmol) y trietilamina (3,2 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La solución se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos, 40/60) produjo el compuesto del título (2,10 g, 75%) como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 246 (M + H)⁺.

Preparación 48

Preparación del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico

a) Éster etílico del ácido [2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil] metilamino]acético

[0320] Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (1,98 g, 5,71 mmol) y clorhidrato de éster etílico de sarcosina (0,90 g, 5,86 mmol) en DMF (60 ml) con trietilamina (2,6 ml, 18,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas, la mezcla turbia se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) produjo el compuesto del título (1,37 g, 79%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 302 (M + H)⁺.

b) 7-Bromo-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-2-ona

[0321] Se trató una solución del éster etílico del ácido [2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil]metilamino]acético (1,37 g, 4,53 mmol) en DMSO (50 ml) con NaH (0,18 g, 4,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas, la mezcla se almacenó en el congelador durante la noche. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (200 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) produjo el compuesto del título (0,88 g, 76%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 256 (M + H)⁺.

c) éster terc-butílico del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico

[0322] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-2-ona (0,63 g, 2,5 mmol) en propionitrilo (10 ml) y DMF (3 ml) con Ar durante 25 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (1,5 ml, 10 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (0,9 ml, 5 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (56 mg, 0,25 mmol) y P(*o*-tol)₃ (150 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 h, a continuación se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en CH₂Cl₂, se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 80%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); MS (ESI) *m/e* 304 (M + H)⁺.

d) Ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il) acrílico

[0323] Se trató una suspensión de éster terc-butilico del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il) acrílico (0,59 g, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) con TFA (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 45 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro en dioxano (10 ml, 4,0 M) y se sonicó hasta que el aceite se convirtió en un sólido fino blanquinoso. Después de agitar bajo atmósfera de N₂ durante 20 min, el sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío durante varias horas para proporcionar el compuesto del título (0,77 g, cuantitativo) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (bs, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); MS (ESI) m/e 248 (M + H)⁺.

Preparación 49

Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-(4-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-ilo

a) Éster etílico del ácido [(2-amino-5 bromo-piridin-3-ilmetil)etoxicarbonilmetil-amino]acético

[0324] Se trató una suspensión de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (12,0 g, 34,6 mmol) y iminodiacetato de dietilo (7,0 ml, 39,1 mmol) en CH₃CN (350 ml) con trietilamina (10,7 ml, 76,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 4 horas, el disolvente se eliminó al vacío. La suspensión de color amarillo resultante se repartió entre H₂O (400 ml) y EtOAc (400 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) produjo el compuesto del título (6,55 g, 51%) como un aceite de color canela claro: MS (ESI) m/e 374 (M + H)⁺.

b) éster etílico del ácido (7-Bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il) acético

[0325] Se trató una solución de éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil) etoxicarbonilmetil-amino]acético (6,52 g, 17,4 mmol) en DMSO (170 ml) con NaH (0,70 g, 17,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,18 g, cuantitativo) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 328 (M + H)⁺.

c) éster terc-butilico del ácido (E)-3-(4-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il) acrílico

[0326] Se desoxigenó una suspensión de éster etílico del ácido (7-Bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)acético (6,18 g, 17,4 mmol) en propionitrilo (70 ml) y DMF (17 ml) con Ar durante 30 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (10,2 ml, 69,6 mmol) y (i-Pr)₂EtN (6,4 ml, 37 mmol) y, a continuación, se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (0,39 g, 1,7 mmol) y P(o-tol)₃ (1,06 mg, 3,48 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. Después de calentar a reflujo durante 14 h, la mezcla se dejó enfriar y después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. El material filtrado naranja se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con H₂O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) y de nuevo por cromatografía flash en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) produjeron el compuesto del título (2,55 g, 39%) como un sólido blanquecino: MS (ESI) m/e 376 (M + H)⁺.

d) clorhidrato del ácido (E)-3-(4-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico

[0327] Se trató una solución de éster terc-butilico del ácido (E)-3-(4-etoxicarbonilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il) acrílico (1,14 g, 3,04 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) con TFA (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 45 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro en dioxano (10 ml, 4,0 M) y se sonicó hasta que el aceite se convirtió en un sólido fino blanquecino. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (100 ml) y se agitó bajo N₂ durante 20 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó bajo vacío a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 88%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,56-8,55 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,62-3,56 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI) m/e 320 (M + H)⁺.

Preparación 50

Preparación de clorhidrato del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo [f]azulen-6-il)acrílico

a) éster metílico del ácido (R)-1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico

[0328] Se trató una suspensión de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (8,00 g, 23,1 mmol) y clorhidrato de éster metílico de D-prolina (4,53 g, 27,4 mmol) en CH₃CN (100 ml) con una solución de trietilamina (10,4 ml, 74,0 mmol) en CH₃CN (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla turbia se diluyó con H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 a 98: 2) produjo el compuesto del título (6,55 g, 90%) en forma de aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 314 (M + H)⁺.

b) (R)-6-Bromo-1,2,3,4,9,10a-hexahidro-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-10-ona

[0329] Se trató una solución de éster metílico del ácido (R)-1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)pirrolidin-2-carboxílico (6,52 g, 20,8 mmol) en DMSO (200 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,83 g, 20,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se almacenó en el congelador durante 3 días. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (400 ml), y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) produjo el compuesto del título (3,94 g, 67%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 282 (M + H)⁺.

c) éster terc-butílico del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico

[0330] Se desoxigenó una suspensión de (R)-6-bromo-1,2,3, 4,9,10a-hexahidro-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-10-ona (3,91 g, 13,8 mmol) en propionitrilo (80 ml) y DMF (20 ml) con Ar durante 25 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (8,1 ml, 55 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (5,1 ml, 29 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 15 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (0,31 g, 1,4 mmol) y P(*o*-tol)₃ (0,84 mg, 2,8 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en CH₂Cl₂, se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, 56%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 330 (M + H)⁺.

d) Clorhidrato del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo [f] azulen-6-il)acrílico

[0331] Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9 triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico (2,53 g, 7,68 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) con TFA (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 45 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (30 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 120 mmol). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos durante 10 min, se agitó bajo N₂ durante 20 min, se diluyó con Et₂O (100 ml), se sonicó durante 20 min y se agitó durante 20 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (2,66 g, cuantitativo) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 274 (M + H)⁺.

Preparación 51

Preparación del clorhidrato del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen- 6-il)acrílico

a) éster metílico del ácido (S)-1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

[0332] Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (6,00 g, 17,3 mmol) y clorhidrato de éster metílico de L-prolina (2,88 g, 17,4 mmol) en DMF (125 ml) con una solución de trietilamina (7,8 ml, 55,5 mmol) en DMF (75 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 3 h, la mezcla turbia se diluyó con H₂O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 a 98:2) produjo el compuesto del título (3,66 g, 67%) como un aceite amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 314 (M + H)⁺.

b) (S) -6-Bromo-1, 2,3, 4,9,10a-hexahidro-3a,8,9-triaza-benzo[f] jazulen-10-ona

[0333] Se trató una solución de éster metílico del ácido (S)-1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (3,66 g, 11,6 mmol) en DMSO (120 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,47 g, 11,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se diluyó con H₂O (2500 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (4 x 100 ml) y solución acuosa

saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) produjo el compuesto del título (2,75 g, 84%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 282 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

- 5 c) éster terc-butílico del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il) acrílico

10 **[0334]** Se desoxigenó una suspensión de (S)-6-bromo-1,2,3,4,9,10a-hexahidro-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-10-ona (1,46 g, 5,17 mmol) en propionitrilo (40 ml) y DMF (10 ml) con Ar durante 30 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (3,0 ml, 20 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (1,9 ml, 11 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,12 g, 0,53 mmol) y $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (0,34 mg, 1,12 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche después se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en CH_2Cl_2 , se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 40%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 330 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

- 15 d) Clorhidrato del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il) acrílico

20 **[0335]** Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il) acrílico (0,65 g, 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) con TFA (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con dioxano anhidro (20 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 80 mmol). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos durante 5 min, se agitó bajo N_2 durante 5 min y se diluyó con Et_2O . El sólido se aisló por filtración, se suspendió en Et_2O , se concentró hasta sequedad, y se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 88%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 274 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

25 Preparación 52

30 Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(4-Metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il] acrílico

- a) Éster etílico del ácido (4-metoxi-bencilamino) acético

35 **[0336]** Se trató una suspensión de clorhidrato de éster etílico de glicina (10,0 g, 71,6 mmol) y NaBH_3CN (5,00 g, 79,6 mmol) en MeOH (60 ml) gota a gota durante 15 min con p-anisaldehído (11,0 ml, 90,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (200 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexano/ EtOAc , 90:10 a 50:50) produjo el compuesto del título (7,77 g, 49%) como un líquido incoloro: MS (ESI) m/e 224 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

- b) Éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(4-metoxi-bencil)amino] acético

45 **[0337]** Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (11,9 g, 34,3 mmol) y éster etílico del ácido (4-metoxi-bencilamino)acético (7,70 g, 34,5 mmol) en DMF (200 ml) con trietilamina (10,0 ml, 71,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla turbia se diluyó con H_2O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (13,0 g, 93%) como un jarabe de color amarillo: MS (ESI) m/e 408 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

- 50 c) 7-Bromo-4-(4-metoxi-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

55 **[0338]** Se trató una solución de éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(4-metoxibencil)amino]acético (13,0 g, 31,9 mmol) en DMSO (200 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,30 g, 32,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H_2O (500 ml) y se formó un precipitado. El sólido se aisló por filtración, se lavó con H_2O , y se secó al vacío a 50°C durante 6,5 h para proporcionar el compuesto del título (7,16 g, 62%) como un polvo de color canela: MS (ESI) m/e 362 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

- 60 d) Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4, 5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

65 **[0339]** Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-4-(4-metoxi-bencil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (5,00 g, 13,8 mmol) en propionitrilo (80 ml) y DMF (20 ml) con Ar durante 25 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (8,1 ml, 55 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (5,1 ml, 29 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 15 min. Se añadieron simultáneamente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,32 g, 1,43 mmol) y $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (0,85 g, 2,79 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. Se aisló el

precipitado resultante por filtración. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) produjo el compuesto del título (3,54 g, 63%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 410 (M + H)⁺.

e) Clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

[0340] Se trató una suspensión de éster terc-butílico del ácido (E) 3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico (3,54 g, 8,65 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con TFA (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 25 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con HCl anhidro (40 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 160 mmol) y se sonicó durante 15 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío al 50°C durante 3 días para proporcionar el compuesto del título (3,40 g, 92%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (br s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H); MS (ESI) *m/e* 354 (M + H)⁺.

Preparación 53

Preparación del clorhidrato de (E)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

a) Éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(2-morfolin-4-il-etil)amino]acético

[0341] Se enfrió una solución de éster metílico de *N*-terc-butoxicarbonil glicina (9,4 ml, 63,6 mmol) en DMF (250 ml) en un baño de hielo y se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,85 g, 71,2 mmol). Después de agitar a 0°C bajo N₂ durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de 4-(2-cloroetil)-morfolina (10,5 g, 70 mmol) en DMF (50 ml). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (600 ml) y después se extrajo con EtOAc (5 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (4 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) produjo el compuesto del título (0,79 g, 4%) como un aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 303 (M + H)⁺.

b) Éster metílico del ácido (2-morfolin-4-il-etilamino)acético

[0342] Se trató una solución de éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil(2-morfolin-4-il-etil)amino]acético (0,79 g, 2,61 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con TFA (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró al vacío. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 76%) como un aceite de color amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,69-3,74 (m, 7H), 3,45 (s, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 6H), 1,84 (s, 1H).

c) Éster metílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(2-morfolin-4-il-etil) amino]acético

[0343] Se trató una solución de éster metílico del ácido (2-morfolin-4-il-etilamino)acético (0,40 g, 2,0 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,11 mmol) en DMF (20 ml) con bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (0,70 g, 2,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 h, la mezcla turbia se diluyó con H₂O (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 a 96:4) produjo el compuesto del título (0,46 g, 60%) como un aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 387 (M + H)⁺.

d) 7-Bromo-4-(2-morfolin-4-il-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

[0344] Se trató una solución de éster metílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(2-morfolin-4-il-etil) amino]acético (0,34 g, 0,88 mmol) en DMSO (10 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 35 mg, 0,88 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H₂O (20 ml), y después se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El aceite amarillo pálido resultante se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 57%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 355 (M + H)⁺.

e) Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

[0345] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-4-(2-morfolin-4-il-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (0,18 g, 0,52 mmol) en propionitrilo (4 ml) y DMF (1 ml) con Ar durante 15 min. La mezcla se trató con acrilato

de terc-butilo (0,3 ml, 2 mmoles) y (*i*-Pr)₂EtN (0,2 ml, 1 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,053 mmol) y P(*o*-tol)₃ (32 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con Et₂O (50 ml) y la solución resultante se lavó con H₂O (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) produjo el compuesto del título (92 mg, 44%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,70-3,67 (m, 4H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 6H), 1,53 (s, 9H); MS (ESI) *m/e* 403 (*M* + *H*)⁺.

f) Clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrílico

[0346] Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrílico (92 mg, 0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) con TFA (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (4 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 16 mmol) y después se sometió a ultrasonidos durante 15 min. La mezcla se diluyó con Et₂O y se sometió a ultrasonidos durante 10 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío a 50°C durante 4,5 horas para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 96%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 347 (*M* + *H*)⁺.

Preparación 54

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2 oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5 tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrílico

a) Éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]acético

[0347] Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (6,00 g, 17,3 mmol) y clorhidrato de éster etílico de glicina (2,41 g, 17,3 mmol) en DMF (200 ml) con trietilamina (7,8 ml, 56 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, la mezcla turbia se diluyó con H₂O (300 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98: 2) produjo el compuesto del título (2, 83g, 57%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 288 (*M* + *H*)⁺.

b) 7-Bromo-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2, 3-*e*][1, 4]diazepin-2-ona

[0348] Se trató una solución de éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]acético (1,79 g, 6,21 mmol) en DMSO (70 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,25 g, 6,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 27 h, la mezcla se diluyó con H₂O (300 ml), y se extrajo a continuación con EtOAc (4 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 72%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,85 (s, 1H); MS (ESI) *m/e* 242 (*M* + *H*)⁺.

c) éster terc-butílico del ácido (7-Bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)acético

[0349] Se trató una solución de 7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-2-ona (2,29 g, 9,46 mmol) en DMF (100 ml) con bromoacetato de terc-butilo (1,7 ml, 12 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H₂O (300 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 2:1) produjo el compuesto del título (1,61 g, 48%) como un polvo blanco: MS (ESI) *m/e* 356 (*M* + *H*)⁺.

d) Clorhidrato de ácido (7-Bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)acético

[0350] Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido (7-bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)acético (1,61 g, 4,52 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con TFA (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró al vacío. La suspensión resultante se trató con HCl anhidro (40 ml de una solución 4,0M) y se sonicó durante 1,5 h, se diluyó con Et₂O y se agitó durante 1 h. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (1,66 g, 98%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 300 (*M* + *H*)⁺.

e) 7-Bromo-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-2-ona

[0351] Se trató una suspensión de clorhidrato de ácido (7-bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)acético (1,66 g, 4,45 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) secuencialmente con (*i*-Pr)₂EtN (3,1 ml, 18 mmol), N-metil piperazina (0,54 ml, 4,87 mmol), HOBt (0,66 g, 4,88 mmol), y EDC (0,95 g, 4,96 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y después se lavó con H₂O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 a 95:5) produjo el compuesto del título (1,42 g, 83%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 382 (M + H)⁺.

f) éster terc-butílico del ácido (E)-3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5 pirido-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il}acrílico

[0352] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (1,39 g, 3,64 mmol) en propionitrilo (32 ml) y DMF (8 ml) con Ar durante 15 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (2,1 ml, 14 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (1,3 ml, 7,4 mmol) y después se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (83 mg, 0,37 mmol) y P(*o*-tol)₃ (0,22 g, 0,73 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración y se disolvió en CH₂Cl₂. La solución se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,13 g, 72%) como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 430 (M + H)⁺.

g) clorhidrato de ácido (E)-3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il}acrílico

[0353] Se trató una suspensión de éster terc-butílico del ácido (E)-3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5 tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il}acrílico (1,12 g, 2,61 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con TFA (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 35 min, la solución se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (20 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 80 mmol) y la mezcla resultante se sometió a sonicación durante 1 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (50 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 10 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío a 50°C durante 4 h para proporcionar el compuesto del título (1,72 g, cuantitativo) como un sólido de color blanco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (br s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,66 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,42 (br s, 2H), 3,23-2,97 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4: 1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 374 (M + H)⁺.

Preparación 55

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

a) éster etílico del ácido (3-morfolin-4-il-propilamino)acético

[0354] Se enfrió una solución de 4-(3-aminopropil)morfolina (10,0 ml, 68,4 mmol) en MeOH (180 ml) en un baño de hielo y se trató con glioxilato de etilo (solución al 50% aproximadamente en tolueno, 20,0 ml, 98,0 mmol) y HOAc (12 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió NaBH₃CN (4,81 g, 76,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml) y después se extrajo con EtOAc (5 x 300 ml) seguido de CH₂Cl₂ (9 x 200 ml). Las capas de CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,44 g, 47%) como un aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 231 (M + H)⁺.

b) Éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(3-morfolin-4-il-propil)amino]acético

[0355] Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (11,2 g, 32,3 mmol) y éster etílico del ácido (3-morfolin-4-il-propilamino)acético (7,44 g, 32,3 mmol) en DMF (200 ml) con trietilamina (9,5 ml, 68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H₂O (400 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (5 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 87%) en forma de aceite de color amarillo: MS (ESI) *m/e* 415 (M + H)⁺.

c) 7-Bromo-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

[0356] Se trató una solución de éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(3-morfolin-4-il-propil)amino]acético (11,8 g, 28,3 mmol) en DMSO (200 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,13 g, 28,3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H₂O (400 ml) y después se extrajo con EtOAc (7 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 200 ml) y

solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 a 96:4) produjo el compuesto del título (5,76 g, 55%) como un polvo blanco: MS (ESI) *m/e* 369 (M + H)⁺.

- 5 d) Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-il-7]acrílico

10 [0357] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (5,70 g, 15,4 mmol) en propionitrilo (120 ml) y DMF (30 ml) con Ar durante 15 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (9,0 ml, 61 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (5,7 ml, 33 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (0,35 g, 1,6 mmol) y P(*o*-tol)₃ (0,94 g, 3,1 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml). La solución orgánica se filtró a través de Celite, se lavó con H₂O (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 a 96:4) produjo el compuesto del título (3,49 g, 55%) como un sólido de color canela: MS (ESI) *m/e* 417 (M + H)⁺.

- 20 e) Clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico

25 [0358] Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico (2,21 g, 5,30 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con TFA (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (50 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 200 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 15 min. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío a 50°C durante 5 h para proporcionar el compuesto del título (3,08 g, cuantitativo) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (br s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (d, J = 15,9, 1H), 6,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,33 (br s, 2H), 3,90 (br s, 6H), 3,24 (m, 8H), 2,22 (br s, 2H); MS (ESI) *m/e* 361 (M + H)⁺.

30 Preparación 56

Preparación del clorhidrato del éster bencílico del ácido (E)-7-(2-carboxi-vinil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico

- 35 a) éster bencílico del ácido 7-bromo-2-oxo-1,2, 3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico

40 [0359] Se trató una suspensión de 7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (1,08 g, 4,46 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) con Et₃N (0,80 ml, 5,7 mmol) y después se enfrió en un baño de hielo. La suspensión enfriada se trató gota a gota con CbzCl (4,5 mmol) para producir una solución clara. El baño de hielo se retiró y la solución se dejó agitar durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (90 ml), se lavó con H₂O (50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99,5: 0,5 a 99:1) produjo el compuesto del título (0,52 g, 31%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31-8,36 (m, 2H), 7,49-7,71 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,08 a 5,12 (m, 2H), 4,43-4,65 (m, 4H); MS (ESI) *m/e* 376 (M + H)⁺.

- 45 b) éster bencílico del ácido (E)-7-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico

50 [0360] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico (0,52 g, 1,4 mmol) en propionitrilo (10 ml) y DMF (3 ml) con Ar durante 20 min. La mezcla se trató con acrilato de terc-butilo (0,83 ml, 10 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (0,50 ml, 2,9 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 10 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (34 mg, 0,15 mmol) y P(*o*-tol)₃ (84 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, a continuación se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con EtOAc y se disolvió en CH₂Cl₂. La solución se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 53%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,49-8,57 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43-7,73 (m, 2H), 7,33 (s, 4H), 7,17-7,18 (m, 1H), 6,21-6,40 (m, 1H), 5,05-5,11 (m, 2H), 4,46-4,68 (m, 4H), 1,54-1,57 (m, 9H); MS (ESI) *m/e* 424 (M + H)⁺.

- 60 c) clorhidrato del éster bencílico del ácido (E)-7-(2-carboxi-vinil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico

65 [0361] Se trató una solución de éster bencílico del ácido (E)-7-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4- carboxílico (0,31 g, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) con TFA (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (10 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 40 mmol) para producir una mezcla turbia. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml) para producir un precipitado blanco. Después de agitar durante 15 min, el sólido se aisló

por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío durante 1,5 h para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 91%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50-10,47 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H), 6,51-6,65 (m, 1H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,05-5,08 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,43 (s, 2H); MS (ESI) *m/e* 368 (M + H)⁺.

Preparación 57

Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico

a) éster t-butilico del ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico

[0362] Se desoxigenó una solución agitada de 6-bromo-3*H*-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona (1,00 g, 4,65 mmol), acrilato de terc-butilo (2,7 ml, 18 mmol), acetato de paladio (II) (104 mg, 0,465 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (283 mg, 0,930 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y propionitrilo (16 ml) burbujeando argón a través de la solución durante 20 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 21 h, después se dejó enfriar. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). La solución se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para producir un aceite marrón oscuro. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente de 98:2 a 94:6 CHCl₃/MeOH) produjo el compuesto del título (283 mg, 23%) como un sólido de color marrón: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 6,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

b) clorhidrato del ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico

[0363] Se agitó una solución de éster terc-butilico del ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazolo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico (274 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) durante 30 min, a continuación se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se suspendió en HCl anhidro (5 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 20 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (194 mg, 77%) como un sólido marrón claro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H).

Preparación 58

Preparación del ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-carboxi-etil)piridin-3-il]acrílico

[0364] Se agitó una solución de éster terc-butilico del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico (0,86 g, 3,0 mmol) en metanol (10 ml), dioxano (10 ml) y NaOH ac. (15 ml de una solución 1 N, 15 mmol) durante 4 días. La solución transparente se neutralizó con HCl ac. HCl (15 ml de una solución 1 N, 15 mmol) y se agitó durante 20 min. El precipitado blanco se recogió por filtración para producir el ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-carboxi-etil)piridin-3-il]acrílico (0,57 g, 78%): MS (ESI) *m/e* 237 (M + H)⁺.

Preparación 59

Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

a) 5-Bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina

[0365] Se trató una suspensión enfriada con hielo de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (10,0 g, 28,8 mmol) en MeCN (100 ml) con piperidina (6,4 ml, 64,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, la mezcla se diluyó con Et₂O (500 ml). La solución se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,16 g, 53%) como un sólido de color amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 270 (M + H)⁺.

b) éster terc-butilico del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

[0366] Se desoxigenó una solución de 5-bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (500 mg, 1,85 mmol), acrilato de terc-butilo (0,3 ml, 2,0 mmol), (*i*-Pr)₂EtN (0,5 ml, 2,8 mmol) y P(*o*-tol)₃ (114 mg, 0,37 mmol) en EtCN (10 ml) con argón durante 30 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,19 mmol), y la mezcla se desoxigenó durante 15 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h y después se dejó enfriar. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ hasta 96:4 CH₂Cl₂/CH₃OH) produjo el compuesto del título (350 mg, 60%) como un sólido amarillo: MS (ESI) *m/e* 318 (M + H)⁺.

c) Clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

[0367] Se trató una suspensión de éster terc-butilico del ácido 3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico (250 mg, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) con TFA (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente bajo N₂ durante 45 min,

la solución se concentró. El aceite resultante se trató con HCl anhidro en dioxano (10 ml, 4,0 M) y después se sometió a ultrasonidos hasta que el aceite se convirtió en un sólido fino blanquinoso. Después de agitar bajo atmósfera de N₂ durante 20 min, el sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío durante varias horas para proporcionar el compuesto del título (282 mg, cuantitativo) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39- 8,28 (m, 3H), 7,53 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,79-1,69 (m, 5H), 1,35 (s, 1H).

Preparación 60

10 Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

a) 5-Bromo-3-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina

15 **[0368]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (a), excepto que se sustituyó pirrolidina por piperidina, el compuesto del título (2,40 g, 34%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H).

b) éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-Amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

20 **[0369]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (b), excepto que se sustituyó 5-bromo-3-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina por 5-bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina, el compuesto del título (1,60 g, 61%) se preparó como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 6,17 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

25 c) clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

30 **[0370]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (c), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico, el compuesto del título (1,68 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (br s, 1H), 8,66-8,38 (m, 4H), 7,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,19-3,01 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H).

Preparación 61

35 Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]acrílico

a) 5-Bromo-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-2-ilamina

40 **[0371]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (a), excepto que se sustituyó 1-metilpiperizina por piperidina, el compuesto del título (2,32 g, 30%) se preparó como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 8H), 2,30 (s, 3H).

b) éster terc-butílico del ácido (E) 3 [piridin-3-il 6-Amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)] acrílico

45 **[0372]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (b), excepto que se sustituyó 5-bromo-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-2-ilamina por 5-bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina, el compuesto del título (1,18 g, 45%) se preparó como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,18 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,38-2,59 (m, 7H), 2,96 (s, 4H), 1,52 (s, 9H).

50 c) Clorhidrato del ácido (E)-3-[6-Amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico

55 **[0373]** Según el procedimiento de la Preparación 59 (c), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[6 amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico (1,18 g, 3,55 mmol) por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico, el compuesto del título (1,72 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 8,61-8,34 (m, 4H), 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,76 (s, 4H); MS (ESI) m/e 277 (M + H)⁺.

Preparación 62

60

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico

a) 3 (4-bencil-piperidin-1-ilmetil)-5-bromo-piridin-2-ilamina

[0374] Según el procedimiento de la Preparación 59 (a), excepto que se sustituyó 4 bencilpiperidina (5,6 ml, 31,7 mmol) por piperidina y la adición de K_2CO_3 (19,9 g, 144 mmol) como base, el compuesto del título (9,81 g, 95%) se preparó como un sólido amarillo claro: MS (ESI) m/e 36 ($M + H$)⁺.

b) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[6-Amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico

[0375] Según el procedimiento de la Preparación 59 (b), excepto que se sustituyó de 3-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)-5-bromo-piridin-2-ilamina por 5-bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina, el compuesto del título (4,48 g, 80%) se preparó como un sólido amarillo: MS (ESI) m/e 408 ($M + H$)⁺.

c) Clorhidrato del ácido (E)-3-[6-Amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico

[0376] Según el procedimiento de la Preparación 59 (c), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el éster terc-butílico del ácido 3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico, el compuesto del título (5,24 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (br s, 1H), 8,61-8,37 (m, 3H), 7,51 (d, J = 15,9, 1H), 7,32-7,17 (m, 6H), 6,50-6,42 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 1,75-1,51 (m, 6H); MS (ESI) m/e 352 ($M + H$)⁺.

Preparación 63

Preparación del ácido (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico

a) bromhidrato de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico

[0377] Se añadió gota a gota bromo (7,5 ml, 146 mmol) durante 10 min a una suspensión de ácido 2-amino-nicotínico (20,0 g, 145 mmol) en ácido acético glacial (250 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de completar la adición de bromo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido amarillo claro resultante se aisló por filtración, se lavó con Et_2O , y se secó al vacío elevado (40°C) durante varias horas para proporcionar el compuesto del título (40,0 g, 93%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 3H); ESI MS m/e 217 ($M + H$)⁺.

b) 2-amino-5-bromo-nicotinamida

[0378] A una suspensión enfriada con hielo de bromhidrato de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico (5,11 g, 17,1 mmol) y cloruro de amonio (9,15 g, 171 mmol) en dimetoxietano (170 ml) se añadió Et_3N (4,8 ml, 34,2 mmol). Después de 10 min, se añadió gota a gota cianuro de dietilfosforilo y se retiró el baño frío. Después de 4 h, la solución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se repartió entre $EtOAc$ y agua. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x) y solución saturada de $NaCl$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo se disolvió en $EtOAc$ y después se añadieron hexanos hasta que se produjo la precipitación. El sólido se recogió por filtración y después se trituró con $EtOAc$ para proporcionar el compuesto del título (1,62 g, 44%) como un sólido de color amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 2H), 8,04 (bs, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,37 (bs, 2H).

c) 6-Bromo-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona

[0379] Se añadió cloruro de oxalilo (100 ml, 1,16 mmol) gota a gota a una suspensión de 2-amino-5-bromo-nicotinamida (500 mg, 2,31 mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido de color mostaza que se había formado se recogió por filtración. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de agua, $MeOH$, y después se secó al vacío elevado (40°C) durante la noche para proporcionar el compuesto del título (435 mg, 77%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 161,4, 154,8, 151,2, 150,17, 137,8, 112,6, 111,6.

d) éster terc-butílico del ácido (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico

[0380] Se trató una suspensión de 6-bromo-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (430 mg, 1,59 mmol) en propionitrilo (8 ml) y DMF (2 ml) con acrilato de terc-butilo (0,93 ml, 6,4 mmol), (*i*-Pr)₂EtN (0,6 ml, 3,3 mmol) y P(*o*-tol)₃ (100 mg, 0,32 mmol). La solución se desoxigenó con Ar durante 20 min. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (36 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se desoxigenó con una corriente de Ar durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 h, después se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (384 mg, 83%) como un sólido de color gris: ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H); ESI MS m/e 290 ($M + H$)⁺.

e) Ácido (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico

[0381] A una suspensión de éster terc-butílico del ácido (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico (379 mg, 1,19 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 6 h, el disolvente se concentró, el sólido resultante se trató con HCl anhidro (10 ml de una solución 4 M en dioxano, 40 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 min. La mezcla se diluyó con Et₂O y la solución se filtró. El sólido oliva se secó al vacío elevado a 45°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (323 mg, 91%) como la sal de TFA: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,40 (bs, 1H); ESI MS *m/e* 234 (C₁₀H₇N₃O₄ + H)⁺.

Preparación 64

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-6-il]acrílico

a) 2-amino-5-bromo-*N*-(2-dimetilamino-etil)nicotinamida

[0382] A una suspensión de bromhidrato de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico (4,00 g, 13,4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió Et₃N (2,79 ml, 20,1 mmol), EDC (2,70 g, 14,1 mmol), y HOBt (1,91 g, 14,1 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación se añadió *N,N*-dimetiletilendiamina, y la mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La solución orgánica se lavó con NaOH 2 N (2 x 20 ml), H₂O (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,70 g, 70%) como un sólido de color amarillo: MS (ESI) *m/e* 287 (M + H)⁺.

b) 5-Bromo-3-[(2-dimetilamino-etilamino)metil]piridin-2-ilamina

[0383] Se añadió 2-amino-5-bromo-*N*-(2-dimetilamino-etil)nicotinamida (2,15 g, 7,48 mmol) a una solución de BH₃ (37,5 ml de una solución 1 M en THF, 37,5 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml). Se añadieron HCl concentrado (3 ml) y H₂O (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo acuoso se basificó hasta pH 12 con NaOH acuoso (6 N). La suspensión acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 25%) como un aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 273 (M + H)⁺.

c) 6-Bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona

[0384] Se calentó hasta 80°C durante 14 h una solución de 5-bromo-3-[(2-dimetilamino-etil)metil]piridin-2-ilamina (490 mg, 1,79 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (349 mg, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). El análisis de TLC indicó material de partida remanente. Después de enfriar, se añadieron adicionalmente 1,1'-carbonildiimidazol (349 mg, 2,15 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml), y la solución se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío.

El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (80 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 92:7:1) produjo el compuesto del título (270 mg, 50%) como un sólido de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

d) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0385] A una solución de 6-bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (240 mg, 0,802 mmol) en propionitrilo (16 ml) y DMF (4 ml) se añadieron acrilato de terc-butilo (0,46 ml, 3,2 mmol) y (*i*-Pr)₂EtN (0,28 ml, 1,6 mmol), Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,080 mmol) y P(*o*-tol)₃ (49 mg, 0,16 mmol). La mezcla se desgaseificó con Ar durante 15 min. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y, a continuación, se dejó enfriar. La solución oscura se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 94/5,5/0,5) produjo el compuesto del título (150 mg, 54%) como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 347 (M + H)⁺.

e) Clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0386] Se trató una solución de éster de terc-butilo del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico (145 mg, 0,419 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) con TFA (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución de color canela claro se concentró al vacío. El aceite resultante se trató con HCl anhidro (4,0 ml de solución 4 M en dioxano, 16 mmol) y se agitó hasta que el aceite se convirtió en un sólido. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (155 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Preparación 65Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

a) 2-Amino-5-bromo-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)nicotinamida

[0387] De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 64 (a), excepto que se sustituyó de 4-(2-aminoetil)morfolina por la *N,N*-dimetil-etilendiamina, el compuesto del título (18 g, 82%) se preparó como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 329 (*M* + *H*)⁺.

b) 5-Bromo-3-[(2-morfolin-4-il-etilamino)metil]piridin-2-ilamina

[0388] Según el procedimiento de la Preparación 64 (b), excepto que se sustituyó 2-amino-5-bromo-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)nicotinamida por 2-amino-5-bromo-*N*-(2-dimetilaminoetil)nicotinamida, el compuesto del título (5,0 g, 35%) se preparó como un aceite incoloro: MS (ESI) *m/e* 315 (*M* + *H*)⁺.

c) 6-Bromo-3-(2-morfolin-4-il-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona

[0389] Según el procedimiento de la Preparación 64 (c), excepto que se sustituyó 5-bromo-3-[(2-morfolin-4-il-etilamino)metil]piridin-2-ilamina por 5-bromo-3-[(2-dimetilamino-etil)metil]piridin-2-ilamina, el compuesto del título (1,1 g, 20%) se preparó como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 341 (*M* + *H*)⁺.

d) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0390] Según el procedimiento de la Preparación 64 (d), excepto que se sustituyó 6-bromo-3-(2-morfolin-4-il-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona por 6-bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona, el compuesto del título (0,67 g, 54%) se preparó como un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 389 (*M* + *H*)⁺.

e) Clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0391] Según el procedimiento de la Preparación 64 (e), excepto que se sustituyó el éster de terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3, 4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico, el compuesto del título (0,71 g, cuantitativo) se preparó en forma de sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H); MS (ESI) *m/e* 333 (*M* + *H*)⁺.

Preparación 66Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

a) bromhidrato de 2-amino-5-bromo-piridin-3-carbaldehído

[0392] Se añadió bromo (1,1 ml, 20 mmol) en HOAc (20 ml) gota a gota a una solución de 2-amino-piridin-3-carbaldehído (2,5 g, 20 mmol) en HOAc (50 ml) mientras se agitaba. Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (4,4 g, 77%) como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 201 (*M* + *H*)⁺.

b) 5-Bromo-3-[(3-morfolin-4-il-propilamino)metil]piridin-2-ilamina

[0393] A una solución de bromhidrato de 2-amino-5-bromo-piridin-3-carbaldehído (4,30 g, 15,3 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió trietilamina (4,3 ml, 31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La suspensión resultante se trató con 4-(3-aminopropil)morfolina (2,5 mL, 17 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 h. El análisis de TLC indicó material de partida remanente. Se añadió más 4-(3-aminopropil)morfolina (1,0 ml, 6,8 mmol), y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió y a continuación se añadió NaBH₄ (0,87 g, 23,0 mmol) en dos partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 97/2,5/0,5 a 85/14,5/0,5) produjo el compuesto del título (2,70 g, 54%) como un aceite marrón: MS (ESI) *m/e* 329 (*M* + *H*)⁺.

c) 6-Bromo-3-(3-morfolin-4-il-propil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona

[0394] Según el procedimiento de la Preparación 64 (c), excepto que se sustituyó 5-bromo-3-[(3-morfolin-4-il-propilamino)metil]piridin-2-ilamina por 5-bromo-3-[(2-dimetilaminoetil)metil]piridin-2-ilamina, el compuesto del título (2,00 g, 69%) se preparó como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 355 (M + H)⁺.

5 d) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0395] Según el procedimiento de la Preparación 64 (d), excepto que se sustituyó 6-bromo-3-(3-morfolin-4-il-propil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona por 6-bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona, el compuesto del título (1,5 g, 66%) se preparó como un sólido amarillo pálido: MS (ESI) *m/e* 403 (M + H)⁺.

10 e) Clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0396] Según el procedimiento de la Preparación 64 (e), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico, el compuesto del título (1,5 g, 99%) se preparó como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,53-6,45 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,00-3,75 (m, 4H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,10-1,96 (m, 2H); MS (ESI) *m/e* 347 (M + H)⁺.

20 Preparación 67

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-(3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico

25 a) éster etílico del ácido (6-Bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2, 3-d] pirimidin-3-il)acético

[0397] Según el procedimiento de la Preparación 64 (c), excepto que se sustituyó el éster etílico del ácido [(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]acético por 5-bromo-3-[(2-dimetilaminoetil)metil]piridin-2-ilamina, el compuesto del título (6,70 g, 67%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 314 (M + H)⁺.

30 b) éster terc-butílico del ácido (E)-3-(3-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico

[0398] Según el procedimiento de la Preparación 64 (d), excepto que se sustituyó el éster etílico del ácido (6-bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2, 3-d]pirimidin-3-il)acético por 6 bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona, el compuesto del título (2,10 g, 76%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 362 (M + H)⁺.

c) clorhidrato del ácido (E)-3-(3-Etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il)acrílico

40 [0399] Según el procedimiento de la Preparación 64 (e), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il)acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico, el compuesto del título (1,80 g, 96%) se preparó como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90-9,51 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 6,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18-4,11 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 306 (M + H)⁺.

45 Preparación 68

Preparación del clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

50 a) éster etílico del ácido 3-[(2-Amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]propiónico

[0400] Se trató una mezcla de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (9,41g, 27,1 mmol) y clorhidrato del éster etílico de β-alanina (5,00 g, 32,5 mmol) en DMF (75 ml) con N,N-diisopropiletilamina (16,5 ml, 94,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla turbia se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y H₂O. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95/4,5/0,5 a 80/19,5/0,5) produjo el compuesto del título (1,90 g, 23%) como un aceite de color canela: MS (ESI) *m/e* 302 (M + H)⁺.

60 b) éster etílico del ácido 3-(6-Bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2, 3-d]pirimidin-3-il)propiónico

[0401] Según el procedimiento de la Preparación 64 (c), excepto que se sustituyó el éster etílico del ácido 3-[(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]propiónico por la 5-bromo-3-[(2-dimetilamino-etil)-metil]piridin-2-ilamina, el compuesto del título (1,7 g, 83%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) *m/e* 328 (M + H)⁺.

c) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-etoxycarbonil-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0402] Según el procedimiento de la Preparación 64 (d), excepto que se sustituyó el éster etílico del ácido 3-(6-bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2, 3-d]pirimidin-3-il)propiónico por la 6-bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4 dihidro-1H-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona, se preparó el compuesto del título (0,39 g, 21%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 376 (M + H)⁺.

d) Ácido (E)-3-[3-(2-etoxycarbonil-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico

[0403] Según el procedimiento de la Preparación 64 (e), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-etoxycarbonil-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico, el compuesto del título (0,16 g, 44%) se preparó como un sólido amarillo: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74-3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,74-2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 5,5 Hz, 3H); MS (ESI) m/e 320 (M + H)⁺.

Preparación 69

Preparación de 6-bromo-3-(2,2-dimetoxi-etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona

a) 5-Bromo-3-[(2,2-dimetoxi-etilamino)metil]piridin-2-ilamina

[0404] Según el procedimiento de la Preparación 66 (b), excepto que se sustituyó aminoacetaldehído dietil acetal por la 4-(3-aminopropil)morfolina, el compuesto del título (1,30 g, 45%) se preparó como un sólido amarillo: MS (ESI) m/e 290 (M + H)⁺.

b) 6-Bromo-3-(2,2-dimetoxi-etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona

[0405] Según el procedimiento de la Preparación 64 (c), excepto que se sustituyó la 5-bromo-3-[(2,2-dimetoxi-etilamino)metil]piridin-2-ilamina por la 5-bromo-3-[(2-dimetilaminoetil)metil]piridin-2-ilamina, el compuesto del título (6,40 g, 73%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 316 (M + H)⁺.

Preparación 70

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-16-Amino-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)metil]piridin-3-il]acrílico

a) éster terc-butílico del ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)piridin-3-il]acrílico

[0406] Según el procedimiento de la Preparación 64 (d), excepto que se sustituyó la 2-amino-5-bromo-N-(2-morfolin-4-il-etil)nicotinamida por la 6-bromo-3-(2-dimetilamino-etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2, 3-d]pirimidin-2-ona, el compuesto del título (2,48 g, 99%) se preparó como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,02-6,83 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,22 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,53 (s, 9H); MS (ESI) m/e 377 (M + H)⁺.

b) clorhidrato de ácido (E)-3-[6-Amino-5-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-piridin-3-il]acrílico

[0407] Según el procedimiento de la Preparación 64 (e), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)piridin-3-il]acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2, 3-d]pirimidin-6-il]acrílico, el compuesto del título (2,34 g, 91%) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 321 (M + H)⁺.

Preparación 71

Preparación de clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il]acrílico

a) 5-Bromo-3-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina

[0408] Según el procedimiento de la Preparación 59 (a), excepto que se sustituyó morfolina por piperidina, el compuesto del título (11,5 g, 97%) se preparó como espuma de color amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,44-2,41 (m, 4H).

b) éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-Amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il]acrílico

[0409] Según el procedimiento de la Preparación 59 (b), excepto que se sustituyó la 5-bromo-3-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina por la 5-bromo-3-piperidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina, el compuesto del título (11,3 g, 84%) se preparó

como un sólido amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,45-2,42 (m, 4H), 1,53 (s, 9H).

c) clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico

[0410] Según el procedimiento de la Preparación 59 (c), excepto que se sustituyó el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el éster terc-butílico del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico, el compuesto del título (12,9 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanco: MS (ESI) m/z 264 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 72

Preparación de 7-bromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

a) éster etílico del ácido [3-(4-metil-piperazin-1-il)propilamino]acético

[0411] Se enfrió una solución de 4-(3-aminopropil)-1-metilpiperazina (3,1 ml, 20 mmol) en MeOH (50 ml) en un baño de hielo y se trató con glioxilato de etilo (solución de aproximadamente el 50% en tolueno, 5,6 ml, 27 mmol) y AcOH (3 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió NaBH_3CN (1,37 g, 21,8 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 7 h mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 (150 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) seguido de CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,81 g, 38%) como un aceite incoloro: MS (ESI) m/e 244 $(\text{M} + \text{H})^+$.

b) éster etílico del ácido {(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]amino}acético

[0412] Se trató una solución de éster etílico del ácido [3-(4-metil-piperazin-1-il)propilamino]acético (1,80 g, 7,41 mmol) y trietilamina (2,3 ml, 16,4 mmol) en DMF (50 ml) con bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (2,57 g, 7,41 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3 a 90:10) produjo el compuesto del título (0,50 g, 16%) como un aceite incoloro: MS (ESI) m/e 428 $(\text{M} + \text{H})^+$.

c) 7-Bromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il) propil]-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

[0413] Se trató una solución de {(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]amino}acético (0,50 g, 1,17 mmol) en DMSO (10 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 47 mg, 1,17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92:8 a 87:13) produjo el compuesto del título (0,23 g, 51%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 382 $(\text{M} + \text{H})^+$.

Preparación 73

Preparación de 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-c][1,4]diazepin-2-ona

a) Éster metílico del ácido 2-[(2-Amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]-2-metilpropiónico

[0414] Se trató una solución de bromhidrato de 5-bromo-3-bromometil-piridin-2-ilamina (11,0 g, 31,7 mmol) y éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico (5,80 g, 49,5 mmol) en DMF (220 ml) con trietilamina (9,0 ml, 18,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluyó con H_2O (400 ml) y después se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) produjo el compuesto del título (3,87 g, 40%) como un sólido amarillo claro: MS (ESI) m/e 302 $(\text{M} + \text{H})^+$.

b) 7-Bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona

[0415] Se trató una solución del éster metílico del ácido 2-[(2-amino-5-bromo-piridin-3-ilmetil)amino]-2-metilpropiónico (2,63 g, 8,71 mmol) en DMSO (100 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,35 g, 8,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con H_2O (200 ml) y después se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 a 98:2) produjo (0,79 g, 33%) como un sólido blanco: MS (ESI) m/e 270 $(\text{M} + \text{H})^+$.

[0416] Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar los compuestos biológicamente activos de esta invención a partir de compuestos intermedios, tales como los descritos en las preparaciones anteriores. Algunos de los compuestos de los ejemplos son compuestos de referencia y no forman parte de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida

a) (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida

[0417] Se añadió clorhidrato de (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilico (1,40 g, 1,25 mmoles) a una solución de metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina (0,292 g, 1,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,75 mmol) en DMF (25 ml), seguido de la adición de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,185 g, 1,37 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,263 g, 1,37 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con H₂O (70 ml) y después se concentró hasta un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 a 95:5) produjo el compuesto del título (0,229 g, 41%) como un sólido naranja vítreo y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 8,24-8,14 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 5H), 7,72-7,24 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,54-2,36 (m, 6H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 3H).

b) clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida

[0418] Se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en Et₂O (0,25 ml, 0,518 mmol) a (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida (0,229 g, 0,518 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) mediante una jeringa. La solución se dejó en agitación durante 18 h durante cuyo tiempo se obtuvo un precipitado en la solución. El producto se recogió por filtración y se lavó con Et₂O (100 ml). El producto se secó para proporcionar el compuesto del título (0,182 g, 73%) como un sólido de color naranja y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,86-8,82 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 4H), 7,74-7,29 (m, 5H), 6,06-5,64 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,94-3,91 (br s, 2H), 2,93-2,57 (m, 6H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,02-0,97 (m, 3H); MS (ESI) m/e 443 (M + H)⁺.

Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

a) ((E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

[0419] Se desoxigenó una suspensión de 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona (0,17 g, 0,63 mmol) en propionitrilo (4 ml) y DMF (1 ml) con Ar durante 10 min. La mezcla se trató con N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida (0,20 g, 0,81 mmol) y (i-Pr)₂EtN (0,24 ml, 1,3 mmol) y se desoxigenó con Ar durante 5 min. Se añadieron simultáneamente Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,062 mmol) y P(o-tol)₃ (38 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se desoxigenó una tercera vez durante 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, después se dejó enfriar. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con EtOAc, se disolvió en CH₂Cl₂, y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) produjo el compuesto del título (0,15 g, 56%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,49 (s, 6H); MS (ESI) m/e 435 (M + H)⁺.

b) Clorhidrato de ((E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

[0420] Se trató una suspensión de ((E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida (0,15 g, 0,35 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) con HCl anhidro en Et₂O (0,35 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se diluyó con Et₂O (50 ml) y se dejó en agitación durante 1 h. El sólido se aisló por filtración, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío a 60°C durante 4 días para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 96%) como un polvo de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,56 (br s, 2H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 4,90-5,13 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 2H), 2,94-3,17 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MS (ESI) m/e 435 (M + H)⁺.

Ejemplo 3Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-naftalen-2-ilmetil-acrilamida

[0421] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-naftalen-2-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,397 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00-10,86 (br s, 1H), 11,28-11,24 (m, 1H), 8,85-8,81 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,95-7,75 (m, 4H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 5,01-4,81 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,17-2,97 (m, 3H), 2,91-2,87 (m, 3H); MS (ESI) m/e 401 (M + H) $^+$.

Ejemplo 4Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-naftalen-1-ilmetil-acrilamida

[0422] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-naftalen-1-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,382 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,24-12,15 (br s, 1H), 11,27-11,21 (m, 1H), 8,85-8,76 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,20-7,02 (m, 9H), 5,36-5,12 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,86-3,77 (br s, 2H), 3,17-3,10 (m, 3H), 2,90-2,84 (m, 3H); MS (ESI) m/e 401 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 5Preparación de (E)-N-(4-acetilamino-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0423] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó 4-acetamidobencil metil amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,283 g, 53%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66-10,64 (m, 1H), 9,94-9,92 (m, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,33-7,13 (m, 3H), 4,74-4,54 (m, 2H), 3,07-2,86 (m, 5H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); MS (ESI) m/e 379 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 6Preparación de (E)-N-(4-metanosulfonil-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0424] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó (4-metanosulfonil-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,400 g, 71%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,6-10,65 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,96-4,72 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 5H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,56-2,49 (m, 2H); MS (APCI) m/e 400 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 7Preparación de (E)-N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0425] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó (2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,403 g, 71%) se preparó como un sólido marrón anaranjado y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08-7,81 (m, 4H), 7,70-7,11 (m, 5H), 5,22-5,09 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 3H), 2,91-2,87 (m, 5H), 2,63-2,49 (m, 2H); MS (ESI) m/e 402 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 8Preparación de (E)-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0426] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó metil(4-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-

5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,410 g, 76%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67-10,62 (m, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 8,15-7,94 (m, 3H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,36-7,02 (m, 3H), 5,30-5,06 (m, 2H), 3,04-2,73 (m, 5H), 2,65-2,45 (m, 5H); MS (ESI) m/e 386 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 9

Preparación de (E)-N-(2,3-dimetil-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0427] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó 2,3-dimetilbencilmetilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,368 g, 75%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68-10,64 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,29-7,04 (m, 3H), 6,94-6,77 (m, 1H), 4,82-4,65 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 5H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 6H); MS (APCI) m/e 350 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 10

Preparación de (E)-N-(4-isopropil-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0428] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó (4-isopropilbencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,223 g, 61%) se preparó como un sólido anaranjado y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66-10,64 (m, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 4,77-4,56 (m, 2H), 3,09-2,81 (m, 6H), 2,56-2,49 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 6H); MS (APCI) m/e 364 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 11

Preparación de (E)-N-indan-5-ilmetil-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0429] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó indan-5-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,232 g, 45%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66-10,64 (m, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,33-6,89 (m, 4H), 4,75-4,56 (m, 2H), 3,07-2,72 (m, 9H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H); MS (APCI) m/e 362 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 12

Preparación de clorhidrato de (E)-N-indan-5-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0430] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó indan-5-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,060 g, 88%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,22-6,85 (m, 3H), 4,77-4,58 (m, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,09-2,73 (m, 10H), 2,04-1,94 (m, 2H); MS (ESI) m/e 391 (M + H) $^+$.

Ejemplo 13

Preparación de clorhidrato de (E)-N-Metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0431] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,295 g, 98%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,65-7,31 (m, 4H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,17-2,95 (m, 3 H), 2,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (APCI) m/e 421 (M + H) $^+$.

Ejemplo 14

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0432] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (3,5-dimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,307 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (br s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 3H), 4,75-4,55 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,72-3,71 (m, 6H), 3,37 (s, 2H), 3,11-2,89 (m, 3H), 2,73 (s, 3H); MS (ESI) m/e 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 15

Preparación de clorhidrato de (E)-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0433] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó [2-(1H-indol-3-il)-etil]metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,027 g, 72%) se preparó como un sólido amarillo y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,26-11,22 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,82-8,41 (m, 1H), 8,33-7,82 (m, 1H), 7,64-6,73 (m, 7H), 4,59-4,31 (m, 4H), 3,78-3,64 (m, 3H), 3,17-2,91 (m, 7H); MS (APCI) m/e 404 (M + H) $^+$.

Ejemplo 16

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,5-trimetoxi-bencil)acrilamida

[0434] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(2,4,5-trimetoxi-bencil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,220 g, 78%) se preparó como un sólido de color naranja claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,81-8,78 (m, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,60-7,31 (m, 2H), 6,73-6,72 (m, 2H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,79-3,64 (m, 11H), 3,09-2,86 (m, 6H); MS (ESI) m/e 441 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 17

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-fenantren-9-ilmetil-acrilamida

[0435] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-fenantren-9-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,511 g, 95%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (br s, 1H), 11,23-11,14 (m, 1H), 8,92-8,74 (m, 3H), 8,36-8,04 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,74-7,28 (m, 7H), 5,39-5,17 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,95-3,39 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 3H), 2,89-2,73 (m, 3H); MS (ESI) m/e 451 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 18

Preparación de clorhidrato de (E)-N-acenaften-5-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0436] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó la acenaften-5-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,395 g, 91%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 7,81-7,63 (m, 2H), 7,55-7,14 (m, 5H), 5,25-5,03 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,36 (br s, 4H), 3,04-2,73 (m, 6H); MS (ESI) m/e 427 (M + H) $^+$.

Ejemplo 19

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4-metoxi-naftalen-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0437] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (4-metoxi-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,369 g, 87%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,83-8,76 (m, 1H), 8,32-8,02 (m, 2H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,69-7,32 (m, 5H), 7,11-6,95 (m, 1H), 5,25-5,03 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,02-2,69 (m, 3H), 2,87-2,72 (m, 3H); MS (ESI) m/e 431 (M + H) $^+$.

Ejemplo 20Preparación de clorhidrato de (E)-N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0438] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilmetilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,374 g 91%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62-6,57 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 6,93-6,71 (m, 3H), 5,99 (s, 2H), 4,72-4,52 (m, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,10-2,88 (m, 6H); MS (APCI) m/e 395 (M + H) $^+$.

Ejemplo 21Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2,5-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0439] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,5-dimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,396 g, 93%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (br s, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 4,73-4,55 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,79-3,74 (m, 5H), 3,66-3,65 (m, 3H), 3,16-2,86 (m, 6H); MS (ESI) m/e 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 22Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-quinolin-4-il-metil-acrilamida

[0440] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó la metil-quinolin-4-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,259 g, 92%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22-11,14 (m, 1H), 8,98-8,94 (m, 1H), 8,84-8,74 (m, 1H), 8,37-8,16 (m, 3H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,48-7,21 (m, 2H), 5,50-5,24 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,87-2,80 (m, 3H); MS (ESI) m/e 402 (M + H) $^+$.

Ejemplo 23Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4-etoxi-3-metoxibencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0441] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (4-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,310 g, 95%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (m, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 1H), 6,95-6,71 (m, 3H), 4,72-4,53 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 5H), 3,08-2,72 (m, 6H), 1,33-1,26 (m, 3H); MS (ESI) m/e 425 (M + H) $^+$.

Ejemplo 24Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0442] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,381 g, 89%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (br s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,71-6,61 (m, 1H), 4,80-4,52 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,0-3,94 (m, 2H), 3,79 (m, 5H), 3,11-2,87 (m, 6H), 1,31-1,25 (m, 3H); MS (ESI) m/e 425 (M + H) $^+$.

Ejemplo 25Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3,4-dimetil-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0443] Según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3,4-dimetilbencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,346 g, 91%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 4,74-4,55 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 6H), 2,20-2,19 (m, 6H); MS (ESI) m/e 379 (M + H) $^+$.

Ejemplo 26

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3- J][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,6-trimetil-bencil)acrilamida

[0444] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,4,6-trimetil-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,410 g, 94%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,84-8,80 (m, 1H), 8,37-8,31 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,83-4,68 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,87-2,55 (m, 6H), 2,21-2,16 (m, 9H); MS (ESI) m/e 393 (M + H) $^+$.

Ejemplo 27

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,5-trimetil-bencil)acrilamida

[0445] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,4,5-trimetil-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,344 g, 95%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (br s, 1H), 11,25-11,22 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,85-6,73 (m, 1H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 6H), 2,21-2,15 (m, 9H); MS (ESI) m/e 393 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 28

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-quinolin-3-il-metil-acrilamida

[0446] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-quinolin-3-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,360 g, 92%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (br s, 1H), 11,23-11,20 (m, 1H), 8,92-8,89 (m, 1H), 8,83-8,80 (m, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,69-6,61 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 1H), 5,09-4,86 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,88-2,85 (m, 3H); MS (ESI) m/e 402 (M + H) $^+$.

Ejemplo 29

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0447] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3,4-dimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,330 g, 92%) se preparó como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,81-6,71 (m, 1H), 4,74-4,55 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,95-3,72 (m, 8H), 3,10-2,88 (m, 6H); MS (ESI) m/e 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 30

Preparación de clorhidrato de (E)-N-benzofuran-2-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0448] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó benzofuran-2-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,399 g, 93%) se preparó como un sólido blanquinoso y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63-7,20 (m, 6H), 6,86-6,82 (m, 1H), 5,02-4,81 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,24-3,02 (m, 3H), 2,87 (s, 3H); MS (ESI) m/e 391 (M + H) $^+$.

Ejemplo 31

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0449] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,431 g, 95%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (br s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,93-8,83 (m, 1H), 8,44-8,32 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 4H), 5,30-5,18 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,87-2,81 (m, 6H), 2,55-2,51 (s, 3H); MS (ESI) m/e 415 (M + H) $^+$.

Ejemplo 32

Preparación de clorhidrato de (E)-N-bifenil-2-ilmetil-metil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0450] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó bifenil-2-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,255 g, 88%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 1H), 8,31-8,19 (m, 1H), 7,57-7,17 (m, 11H), 4,76-4,59 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,99-2,73 (m, 6H); MS (ESI) m/e 427 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 33

Preparación de clorhidrato de (E)-N-bifenil-3-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0451] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó bifenil-3-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,404 g, 85%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (br s, 1H), 11,22-11,21 (m, 1H), 8,82-8,81 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,65-7,21 (m, 11H), 7,92-7,82 (m, 2H), 4,92-4,71 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,17-2,96 (m, 3H), 2,88-2,84 (m, 3H); MS (ESI) m/e 427 (M + H) $^+$.

Ejemplo 34

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0452] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,405 g, 90%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,52-7,25 (m, 4H), 5,26-5,16 (m, 2H), 4,29-4,20 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 2,91-2,63 (m, 6H), 1,43-1,29 (s, 3H); MS (ESI) m/e 445 (M + H) $^+$.

Ejemplo 35

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-Etoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0453] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-etoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,409 g, 87%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,09-6,90 (m, 3H), 4,76-4,59 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,16-2,85 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 3H); MS (ESI) m/e 395 (M + H) $^+$.

Ejemplo 36

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,3,4-trimetoxi-bencil)acrilamida

[0454] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,3,4-trimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,440 g, 92%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81-3,74 (m, 11H), 3,11-2,85 (m, 6H); MS (ESI) m/e 441 (M + H) $^+$.

Ejemplo 37

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0455] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,196 g, 93%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 1H), 6,86-6,68 (m, 3H), 4,70-4,49 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,82 (br s, 2H), 3,09-2,87 (m, 6H); MS (APCI) m/e 409 (M + H) $^+$.

Ejemplo 38

Preparación de clorhidrato (E)-N-(2,3-dietoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0456] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,3-dietoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,331 g, 87%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (br s, 1H), 11,24-11,22 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,36-8,28 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,07-3,93 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,12-2,80 (m, 6H), 1,37-1,25 (m, 6H); MS (APCI) m/e 439 (M + H) $^+$.

Ejemplo 39

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-etoxi-2-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0457] Según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3-etoxi-2-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, se preparó el compuesto del título (0,397 g, cuantitativo) como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,23-11,21 (m, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 5H), 3,12-2,86 (m, 6H), 1,38-1,32 (m, 3H); MS (ESI) m/e 425 (M + H) $^+$.

Ejemplo 40

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metil-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0458] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-etoxi-3-metil-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,358 g, 84%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (br s, 1H), 11,23-11,21 (m, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,05-6,87 (m, 2H), 4,82-4,67 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,18-2,86 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 3H); MS (ESI) m/e 409 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 41

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-quinolin-5-ilmetil-acrilamida

[0459] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-quinolin-5-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,399 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (br s, 1H), 11,19-11,13 (m, 1H), 8,90-8,98 (m, 1H), 8,82-8,62 (m, 2H), 8,34-8,18 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,72-7,27 (m, 4H), 5,41-5,15 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 3H), 2,85-2,79 (m, 3H); MS (ESI) m/e 402 (M + H) $^+$.

Ejemplo 42

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-propoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0460] Según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3-metoxi-2-propoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,275 g, 87%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (m, 1H), 11,23-11,21 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,79 (s, 3 H), 3,49 (s, 2H), 3,12-2,86 (m, 6H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 3H); MS (ESI) m/e 439 (M + H) $^+$.

Ejemplo 43

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-isopropoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0461] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3-metoxi-2-isopropoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,304 g, 85%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 11,24-11,21 (m, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,79-4,65 (m, 2H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,30-4,28 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,10-2,86 (m, 6H), 1,24-1,21 (m, 6H); MS (ESI) m/e 439 (M + H) $^+$.

Ejemplo 44

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0462] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,376 g, 87%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,63-7,22 (m, 6H), 5,01-4,81 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,20-2,88 (m, 6H), 2,27 (m, 3H); MS (ESI) m/e 405 (M + H) $^+$.

Ejemplo 45

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-2-metoxi-bencil)-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0463] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3-cloro-2-metoxibencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,312 g, 92%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,55 (br s, 1H), 11,21-11,19 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 5H), 3,17-2,86 (m, 6H); MS (ESI) m/e 415 (M + H) $^+$.

Ejemplo 46

Preparación de (E)-N-(3-cloro-2-etoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0464] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (3-cloro-2-etoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,169 g, 91%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (br s, 1H), 11,20-11,18 (m, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,16-2,85 (m, 6H), 1,39-1,35 (m, 3H); MS (ESI) m/e 429 (M + H) $^+$.

Ejemplo 47

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-5-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0465] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,058 g, cuantitativo) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 (br s, 1H), 11,22-11,20 (m, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 2H), 4,30-4,24 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,16-2,87 (m, 6H); MS (ESI) m/e 409 (M + H) $^+$.

Ejemplo 48Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4,5-dimetil-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0466] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (4,5-dimetil-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,244 g, 66%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (br s, 1H), 11,22-11,17 (m, 1H), 8,83-8,73 (m, 1H), 8,33-8,17 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,45-7,22 (m, 5H), 5,25-5,03 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,11-3,04 (m, 3 H), 2,97-2,81 (m, 9H); MS (ESI) m/e 429 (M + H) $^+$.

Ejemplo 49Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0467] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,213 g, 53%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,24 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,88-8,82 (m, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,79-7,15 (m, 6H), 4,95-4,75 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13-2,83 (m, 6H), 2,59-2,44 (m, 3H); MS (ESI) m/e 405 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 50Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-N-quinolin-5-ilmetil-acrilamida

[0468] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-quinolin-5-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,387 g, cuantitativo) se preparó como un sólido de color canela y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69-10,63 (m, 1H), 9,26- 9,13 (m, 2H), 8,39-8,25 (m, 2H), 8,11-7,93 (m, 3H), 7,77-7,45 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 1H), 5,50-5,22 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H); MS (ESI) m/e 373 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 51Preparación de (E)-N-bencil-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

[0469] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se substituyó bencil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,462 g, 93%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,37-7,21 (m, 6H), 4,82-4,61 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 5H), 2,56-2,49 (m, 2H); MS (APCI) m/e 322 (M + H) $^+$.

Ejemplo 52Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-tetrahidro-2,3,4,5-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0470] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,27 g, 86%) se preparó como un polvo blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (br s, 1H), 11,06-11,22 (m, 1H), 8,80-8,83 (m, 1H), 8,25-8,34 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,33-7,52 (m, 3H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,18-6,43 (m, 1H), 4,87-5,08 (m, 2H), 4,26-4,29 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 5H), 3,02-3,14 (m, 3H), 2,85-2,88 (m, 3H); MS (ESI) m/e 404 (M + H) $^+$.

Ejemplo 53Preparación de clorhidrato de éster etílico de ácido (E)-(7-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)acético

[0471] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(4-etoxicarbonilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-

(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,22 g, 56%) se preparó como un polvo de color amarillo y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53-10,54 (m, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H), 8,09-8,16 (m, 1H), 7,28-7,61 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,19-6,42 (m, 1H), 4,86-5,06 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 5H), 3,62-3,72 (m, 7H), 2,99-3,12 (m, 3H), 1,12-1,20 (m, 3H); MS (ESI) m/e 476 (M + H) $^+$.

Ejemplo 54

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0472] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2,3-dimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,25 g, 58%) se preparó como un polvo blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,89 (br s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,78-8,82 (m, 1H), 8,26-8,33 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 6,67-6,71 (m, 1H), 4,64-4,79 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,74-3,81 (m, 8H), 2,87-3,13 (m, 6H); MS (ESI) m/e 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 55

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0473] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,41 g, 74%) se preparó como un polvo de color canela y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 11,16-11,20 (m, 1H), 8,74-8,83 (m, 1H), 8,06-8,33 (m, 3H), 7,56-7,69 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 3H), 5,09-5,32 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,99-3,06 (m, 3H), 2,81-2,86 (m, 3H), 2,64-2,66 (m, 3H); MS (ESI) m/e 415 (M + H) $^+$.

Ejemplo 56

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0474] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,41 g, 71%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 7,88-8,08 (m, 3H), 7,24-7,69 (m, 5H), 5,15-5,24 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80-3,99 (m, 5H), 2,64-2,90 (m, 6H); MS (ESI) m/e 431 (M + H) $^+$.

Ejemplo 57

Preparación de clorhidrato de (R)-(+)-(E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-naftalen-1-il-etil)acrilamida

[0475] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (R)-(+)-N-metil-1-(1-naftil)etilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,26 g, 48%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: $[\alpha]^{25}_D$ +92,6° (c 1,00, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,81-8,89 (m, 1H), 8,30-8,42 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 3H), 7,67-7,79 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,53-6,57 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,86-2,89 (m, 3H), 2,45-2,73 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 3H); MS (ESI) m/e 415 (M + H) $^+$.

Ejemplo 58

Preparación de clorhidrato de (S)-(-)-(E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-naftalen-1-il-etil)acrilamida

[0476] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (S)-(-)-N-metil-1-(1-naftil)etilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,34 g, 63%) se preparó como un polvo de color blanquecino: $[\alpha]^{25}_D$ -89,1° (c 1,00, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,88-8,81 (m, 1H), 8,41-8,30 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,89-2,85 (m, 3H), 2,73-2,67 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 3H); MS (ESI) m/e 415 (M + H) $^+$.

Ejemplo 59

Preparación de clorhidrato de (E)-N-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0477] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó benzo[b]tiofen-2-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, se preparó el compuesto del título (0,40 g, 74%) como un polvo de color canela: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (br s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,89-8,84 (m, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,66-7,52 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 5,13-4,87 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 3 H), 2,89 (s, 3H); MS (ESI) m/e 407 (M + H) $^+$.

Ejemplo 60

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(3-trifluorometil-bencil)acrilamida

[0478] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-trifluorometil-bencil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,39 g, 69%) se preparó como un polvo de color canela: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,66-7,35 (m, 6H), 4,96-4,72 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,17-2,85 (m, 6H); MS (ESI) m/e 419 (M + H) $^+$.

Ejemplo 61

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-cloro-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0479] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-clorobencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,38 g, 72%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (br s, 1H), 11,23-11,91 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 5H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,92-4,71 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,91-2,86 (m, 4H); MS (ESI) m/e 385 (M + H) $^+$.

Ejemplo 62

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(4-metil-bencil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0480] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó N-metil-N-(4-metilbencil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,24 g, 48%) se preparó como un polvo de color canela: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,23-11,22 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,57-7,32 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 4H), 4,78-4,58 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,09-2,87 (m, 6H), 2,28 (s, 3H); MS (ESI) m/e 365 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 63

Preparación de clorhidrato de (R)-(-)-(E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrilamida

[0481] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,19 g, 35%) se preparó como un polvo de color canela: $[\alpha]_D^{25}$ -173,9° (c 1,00, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,50 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,83-8,74 (m, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 3H), 7,15-6,96 (m, 2H), 6,43-6,18 (m, 1H), 5,07-4,86 (m, 2H), 4,47-4,21 (m, 3H), 3,79-2,88 (m, 9H), 2,09-1,88 (m, 3H); MS (ESI) m/e 430 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 64

Preparación de clorhidrato de (S)-(+)-(E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrilamida

[0482] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (91 mg, 23%) se preparó como un polvo de color canela: $[\alpha]_D^{25}$ +197,7° (c 1,00, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (br s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,83-8,74 (m, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 3H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,43-

6,18 (m, 1H), 5,07-4,86 (m, 2H), 4,46-4,21 (m, 3H), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,18-2,87 (m, 5H), 2,08-1,88 (m, 3H); MS (ESI) m/e 430 (M + H)⁺.

Ejemplo 65

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida

[0483] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó de metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato del ácido el (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico, el compuesto del título (0,20 g, 83%) se preparó como un polvo de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (br s, 1H), 11,23-11,21 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,64-6,99 (m, 10H), 6,42-6,18 (m, 1H), 5,06-4,86 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 4H), 3,77-3,68 (m, 8H), 3,12-3,00 (m, 3H); MS (ESI) m/e 510 (M + H)⁺.

Ejemplo 66

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida [AP-501382]

a) (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0484] Se enfrió en un baño de hielo una solución de (E)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (2,00 g, 3,92 mmol), del Ejemplo 65, en dicloroetano (80 ml), y se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (0,47 ml, 4,31 mmol). Después de agitar a 0°C bajo N₂ durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar y después se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) produjo un sólido de color canela. El sólido se suspendió en metanol y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y el sólido se aisló por filtración, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 a 95:5) produjo el compuesto del título (0,70 g, 49%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 -8,33 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,49-6,38 (m, 1H), 4,93-4,78 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 3H); MS (ESI) m/e 390 (M + H)⁺.

b) Clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0485] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (b), excepto que se sustituyó (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida por la (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida, el compuesto del título (0,14 g, 89%) se preparó como un sólido de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09-11,06 (m, 1H), 9,90-9,89 (s, 2H), 8,76-8,73 (m, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,51-7,31 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,43-6,16 (m, 1H), 5,07-4,86 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 3H), 3,13-3,01 (m, 3H); MS (ESI) m/e 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 67

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0486] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (90 mg, 74%) se preparó como un sólido de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (br s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 5,15-4,89 (m, 2H), 4,03-3,65 (m, 12H), 3,28-3,17 (m, 4H), 3,01-2,64 (m, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 520 (M + H)⁺.

Ejemplo 68

Preparación de clorhidrato de (E)-N-Metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0487] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il}acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,18 g, 53%) se preparó como un polvo de color blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 5,14-4,89 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,39 (s ancho, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 547 (M + H) $^+$.

Ejemplo 69

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-(3-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0488] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,20 g, 56%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,16-4,89 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,92-3,79 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 6H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,92 (s, 2H); MS (ESI) m/e 534 (M + H) $^+$.

Ejemplo 70

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0489] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il}acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (82 mg, 47%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (br s, 1H), 10,67 (br s, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,23-8,14 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 8H), 3,11-2,97 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 3H); MS (ESI) m/e 551 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 71

Preparación de clorhidrato de (S)-(+)-(E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrilamida

[0490] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (S)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,15 g, 62%) se preparó como un polvo de color canela: $[\alpha]^{25}_D +167,8^\circ$ (c 1,05, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (br s, 1H), 11,30 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,47-4,22 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,42-3,39 (br s, 4H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10-1,88 (2H); MS (ESI) m/e 447 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 72

Preparación de clorhidrato de (R)-(-)-(E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrilamida

[0491] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (R)-(E)-3-(10-oxo-2,3,4,9,10,10a-hexahidro-1H-3a,8,9-triaza-benzo[f]azulen-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (96 mg, 57%) se preparó como un polvo de color canela: $[\alpha]^{25}_D -154,3^\circ$ (c 1,01, metanol); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (br s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,48-4,25 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 5H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H); MS (ESI) m/e 447 (M + H) $^+$.

Ejemplo 73

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0492] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,20 g, 72%) se preparó como un polvo blanco: ¹H RMN-(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (br s, 1H), 11,26-11,17 (m, 1H), 8,83-8,76 (m, 1H), 8,34-8,10 (m, 3H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 3H), 5,32-5,09 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,12-2,98 (m, 3H), 2,89-2,83 (m, 3H); MS (ESI) m/e 419 (M + H)⁺.

Ejemplo 74

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4-cloro-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0493] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (4-cloro-naftalen-1-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,28 g, 48%) se preparó como un polvo blanco: ¹H RMN-(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (br s, 1H), 11,23-11,17 (m, 1H), 8,84-8,75 (m, 1H), 8,33-8,18 (m, 3H), 7,76-7,32 (m, 6H), 5,37-5,12 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,11-3,00 (m, 3H), 2,89-2,82 (m, 3H); MS (ESI) m 435 (M + H)⁺.

Ejemplo 75

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0494] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,28 g, 78%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74-10,54 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 3H), 5,03-4,80 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,48-3,38 (Br s, 4H), 3,20-2,93 (m, 5H), 2,72-2,57 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 2H); MS (ESI) m/e 518 (M + H)⁺.

Ejemplo 76

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0495] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5 tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,17 g, 44%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,35-8,22 (m, 1H), 7,57- 7,52 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,66-6,62 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,50-3,38 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 3,10-2,72 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,27-1,15 (m, 6H); MS (ESI) m/e 552 (M + H)⁺.

Ejemplo 77

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0496] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que se substituyó 7-bromo-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona por la 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, el compuesto del título (0,15 g, 49%) se preparó como un polvo de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29-8,22 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 5,14-4,89 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,48-3,31 (m, 13H), 3,24-2,29 (m, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,89 (s, 2H); MS (ESI) m/e 547 (M + H)⁺.

Ejemplo 78

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrilamida

[0497] Según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,24 g, 68%) se preparó como un polvo blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (br s, 1H), 10,47 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 7,78-7,46 (m, 3H), 7,32-7,15 (m, 3H), 4,97-4,74 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 5H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,45-3,29 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 4H), 3,07-2,82 (m, 3H), 1,93 (s, 2H); MS (ESI) m/e 518 (M + H) $^+$.

Ejemplo 79

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0498] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,39 g, 88%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40-11,21 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,55-7,34 (m, 4H), 5,21-4,94 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,24-3,00 (m, 3H), 2,88 (s, 3H); MS (ESI) m/e 441 (M + H) $^+$.

Ejemplo 80

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(5-cloro-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-1-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0499] Según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (5-cloro-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,32 g, 43%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,50-11,20 (m, 2H), 8,83-8,80 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 7,66-7,34 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,41-6,18 (m, 1H), 5,08-4,86 (m, 2H), 4,45-4,15 (m, 2H), 3,80-3,45 (m, 5H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,73 (s, 3H); MS (ESI) m/e 438 (M + H) $^+$.

Ejemplo 81

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(1,7-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0500] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (1,7-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,25 g, 43%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85-11,12 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,39-6,11 (m, 1H), 5,03-4,83 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,95-3,44 (m, 5H), 3,17-3,01 (m, 6H), 2,82-2,72 (m, 3H); MS (ESI) m/e 418 (M + H) $^+$.

Ejemplo 82

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0501] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,33 g, 75%) se preparó como un polvo blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15-11,20 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,65-7,19 (m, 4H), 5,14-4,89 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,18-2,96 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS (ESI) m/e 439 (M + H) $^+$.

Ejemplo 83

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0502] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-2-naftalen-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,39 g, 75%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90-11,25 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,94-7,32 (m, 5H), 5,15-4,90 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,18-2,89 (m, 6H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI) m/e 455 (M + H) $^+$.

Ejemplo 84

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piperidin-3-il)-N-(1,7-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metil-acrilamida

[0503] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (1,7-dimetil-1H-indol-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0.31 g, 80%) se preparó como un polvo amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,37-6,08 (m, 1H), 5,03-4,81 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,96-3,72 (m, 7H), 3,42-2,99 (m, 10H), 2,72 (s, 3H); MS (ESI) m/e 434 (M + H)⁺.

Ejemplo 85

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-Amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0504] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,27 g, 70%) se preparó como un polvo de color amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83-8,65 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,65-6,64 (m, 1H), 4,80-4,64 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02-3,79 (m, 10H), 3,39-2,83 (m, 8H), 1,31-1,25 (m, 3H); MS (ESI) m/e 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 86

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0505] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se substituyó metil-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,70 g, 75%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39-8,26 (m, 2H), 7,72-7,53 (m, 3H), 7,36-7,09 (m, 3H), 7,02-6,84 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 5H), 3,13-3,08 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 3H); MS (ESI) m/e 404 (M + H)⁺.

Ejemplo 87

Preparación del éster bencílico del ácido (E)-7-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-carbamoil]-vinil}-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-carboxílico

[0506] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se substituyó metil-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del éster bencílico del ácido (E)-7-(2-carboxi-vinil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepina-4-carboxílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,29 g, 73%) se preparó como un polvo de color blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11-8,25 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,12-7,20 (m, 4H), 6,98-7,03 (m, 1H), 5,03-5,08 (m, 2H), 4,75-4,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,73-3,77 (m, 3H), 2,91-3,06 (m, 3H); MS (ESI) m/e 524 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 88

Preparación de (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)acrilamida

[0507] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se substituyó metil-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó ácido (E)-3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,16 g, 34%) se preparó como un sólido de color canela y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 1H), 7,78-7,30 (m, 5H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 4,96-4,73 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,07-2,90 (m, 3H); MS (ESI) m/e 390 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 89

Preparación de (E)-N-metil-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol[4,5-b]piridin-6-il)acrilamida

[0508] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol[4,5-*b*]piridin-6-il)acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,23 g, 34%) se preparó como un offset sólido de color blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (br s, 1H), 8,37-8,12 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,51-7,26 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 3H), 3,12-2,99 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 363 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 90

Preparación de (E)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol[4,5-*b*]piridin-6-il)acrilamida

[0509] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol[4,5-*b*]piridin-6-il)acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,075 g, 23%) se preparó como un sólido marrón claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28-8,24 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,71-7,49 (m, 2H), 7,37-6,87 (m, 5H), 4,88-4,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 363 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 91

Preparación de (E)-3-(6-Amino-5-{2 [metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]etil}piridin-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida

[0510] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó ácido (E)-3-[6-amino-5-(2-carboxi-etil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,37 g, 28%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,11-6,98 (m, 5H), 6,39-6,12 (m, 4H), 4,95-4,68 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,02-2,71 (m, 10H); MS (ESI) *m/e* 549 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 92

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida

[0511] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-piperidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (294 mg, 54%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,14-6,97 (m, 3H), 6,63 (s, 2H), 6,41-6,18 (m, 1H), 5,02-4,83 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 6H); MS (ESI) *m/e* 418 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 93

Preparación de (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida

[0512] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (223 mg, 82%) se preparó como un polvo de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,24-7,01 (m, 4H), 6,41-6,16 (m, 1H), 5,05-4,85 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,10-3,00 (m, 6H), 2,10-1,82 (m, 5H); MS (ESI) *m/e* 404 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 94

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida

[0513] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (136 mg, 14%) se preparó como un polvo de color

blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,7 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (br s, 2H), 7,55- 7,01 (m, 6H), 6,41-6,17 (m, 1H), 5,07-4,85 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 7H), 3,11-2,98 (m, 8H), 2,73 (s, 3H); MS (ESI) m/e 433 (M + H) $^+$.

5 Ejemplo de referencia 95

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida

- 10 **[0514]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (156 mg, 30%) se preparó como un polvo de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36-8,25 (m, 2H), 7,52-6,98 (m, 14H), 6,40-6,15 (m, 1H), 5,05-4,84 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,58-5,30 (m, 8H), 3,10-2,73 (m, 6H); MS (ESI) m/e 508 (M + H) $^+$.

15 Ejemplo de referencia 96

20 Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-N-metil-N-naftalen-2-ilmetil-acrilamida

- 25 **[0515]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-naftalen-2-ilmetil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (51 mg, 57%) se preparó como un sólido de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36-8,25 (m, 2H), 7,52-6,98 (m, 4H), 6,40-6,15 (m, 1H), 5,05-4,84 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,58-5,30 (m, 8H), 3,10-2,73 (m, 6H); MS (ESI) m/e 401 (M + H) $^+$.

30 Ejemplo de referencia 97

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

- 35 **[0516]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (101 mg, 46%) se preparó como un polvo de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,6 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,52-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,11-4,89 (m, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,37-3,23 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 3,10-2,92 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 450 (M + H) $^+$.

45 Ejemplo de referencia 98

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)acrilamida

- 50 **[0517]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (66 mg, 62%) se preparó como un polvo amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61-8,35 (m, 2H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,36-7,03 (m, 3H), 5,30-5,07 (m, 2H), 4,45-4,23 (m, 2H), 3,94-3,65 (m, 6H), 3,45-3,17 (m, 4H), 3,04-2,94 (m, 4H), 2,65 (s, 3H); MS (ESI) m/e 431 (M + H) $^+$.

55 Ejemplo de referencia 99

60 Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

- 65 **[0518]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (111 mg, 67%) se preparó como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,4

H_z, 1H), 7,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,42-7,15 (m, 3H), 5,12-4,88 (m, 2H), 3,91-3,35 (m, 12H), 3,15 (s, 3H), 2,93 (s, 1H), 2,41 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 437 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 100

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-N-(3,4-dimetil-tieno[2,3-b]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-acrilamida

[0519] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (3,4-dimetil-tieno[2,3-b]tiofen-2-ilmetil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título se preparó (70 mg, 13%) como un polvo amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 5,00-4,77 (m, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,95-3,15 (m, 10H), 3,13 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 457 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 101

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0520] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico y se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (177 mg, 25%) se preparó como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 14,9, 5,4 Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 4,78-4,63 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,33 (m, 7H), 3,09-2,85 (m, 7H), 2,74 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 454 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 102

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)acrilamida

[0521] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó el clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (143 mg, 20%) se preparó como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,9 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 8,18-8,05 (m, 4H), 7,65-7,52 (m, 3H), 7,41-7,03 (m, 3H), 5,30-5,07 (m, 2H), 3,63-3,33 (m, 6H), 3,04-2,95 (m, 7H), 2,72-2,65 (m, 6H); MS (ESI) *m/e* 444 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 103

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-benzofuran-2-ilmetil-N-metil-acrilamida

[0522] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó benzofuran-2-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (158 mg, 20%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,62-7,19 (m, 6H), 6,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,01-4,80 (m, 2H), 3,62-3,25 (m, 6H), 3,22 (s, 2H), 3,10-2,92 (m, 5H), 2,73 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 420 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 104

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-Amino-5 (4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-(3-metoxi-2-propoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0523] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (3-metoxi-2-propoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (50 mg, 6%) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de amida rotámeros: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (br s, 1H), 8,16 (d, J =

9,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 3H), 6,70-6,63 (m, 3H), 4,77-4,63 (m, 2H), 3,87 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,48-3,31 (m, 5H), 3,09-2,86 (m, 6H), 2,72 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,71 (app sexteto, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 468 (M + H)⁺.

5 Ejemplo de referencia 105

Preparación de clorhidrato de (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]-N-(2-etoxi-3-metil-bencil)-N-metil-acrilamida

- 10 **[0524]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[6-amino-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (3-metil-2-etoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (114 mg, 17%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (br s, 2H), 7,48 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,63-3,36 (m, 7H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,72 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,35 (t, J = 4,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 438 (M + H)⁺.

20 Ejemplo de referencia 106

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-propoxi-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

- 25 **[0525]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (3-metoxi-2-propoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (193 mg, 22%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (s, 1H), 8,35 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,79-4,64 (m, 2H), 3,87 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10-2,86 (m, 5H), 2,56-2,45 (m, 2H), 1,71 (app sexteto, J = 7,1 Hz, 2H), 0,97 (q, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/e* 410 (M + H)⁺.

30 Ejemplo de referencia 107

- 35 Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

- 40 **[0526]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (326 mg, 83%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de amida rotámeros: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (s, 1H), 8,36 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,59-4,45 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,08-2,81 (m, 5H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,23 (t, J = 5,7 Hz, 6H); MS (ESI) *m/e* 410 (M + H)⁺.

45 Ejemplo de referencia 108

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

- 50 **[0527]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (429 mg, 88%) se preparó como un sólido blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (s, 1H), 8,34 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 11,4, 4,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,78-4,64 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09-2,86 (m, 5H), 2,55-2,49 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 396 (M + H)⁺.

60 Ejemplo de referencia 109

Preparación de (E)-3-[6 (2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida

- 65 **[0528]** Se calentó a reflujo durante 5 h una solución de 3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (1,40 g, 4,37 mol) y anhídrido succínico (520 mg, 5,24 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). A

continuación, se añadió otra parte de anhídrido succínico (520 mg, 5,24 mmol), y la solución se mantuvo a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 a 97:3) produjo el compuesto del título (1,40 g, 76%) como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: pf 185-187°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92-8,88 (m, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,52-7,34 (m, 4H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,44-6,21 (m, 1H), 5,08-4,87 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 3H), 3,14-3,00 (m, 3H), 2,83-2,81 (m, 4H); MS (ESI) 403 m/e (M + H)⁺.

10 Ejemplo de referencia 110

Preparación de (E)-N-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)succinamida

15 [0529] Se calentó en un tubo sellado hasta 60°C durante la noche una mezcla de (E)-3-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (260 mg, 0,645 mmol) y amoníaco (12 ml de una solución 0,5 M en 1,4-dioxano, 6,0 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. El sólido resultante se trituró con MeOH, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío elevado a 50°C durante 2 días para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 52%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: pf 225-227°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67-10,63 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 7,7, 7,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,3, 6,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,05-4,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H); MS (ESI) m/e 420 (M + H)⁺.

25 Ejemplo de referencia 111

Preparación de (E)-N-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-butiramida

30 [0530] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110, excepto que se sustituyó 1-metilpiperazina por el amoníaco, el compuesto del título (250 mg, 77%) se preparó como un sólido amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida, después de cromatografía en gel de sílice: pf 145-147°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70-10,66 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 4H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,48 (s ancho, 4H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,63-2,26 (m, 11H); MS (ESI) m/e 503 (M + H)⁺.

35 Ejemplo de referencia 112

Preparación de (E)-N-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida

40 [0531] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110, excepto que se sustituyó morfolina por el amoníaco, el compuesto del título (200 mg, 57%) se preparó como un sólido de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: pf 206-209°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70-10,66 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,21-8,07 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,4, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,3, 7,2 Hz, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,57-3,37 (m, 8H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 4H); MS (ESI) m/e 490 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 113

Preparación de (E)-N-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)amida del ácido (E)-1-metil-piperidin-4-carboxílico

55 [0532] Se calentó a reflujo durante 3 h una solución de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (184 mg, 1,03 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (167 mg, 1,03 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,8 mol) en 1, 4-dioxano (20 ml). A continuación, se añadió (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (300 mg, 0,936 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El análisis de TLC indicó material de partida remanente. Después de enfriar, se añadieron ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico (184 mg, 1,03 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (167 mg, 1,03 mmol) adicional, y la solución se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 94:5:1 a 89:10:1) produjo el compuesto del título (330 mg, 79%) como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: pf 120-135°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65-10,61 (m, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,23-8,06 (m, 2H), 7,60-7,34 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 7,2 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,42-6,16 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,12-2,99

(m, 3H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H); MS (ESI) m/e 446 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 114

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[6-(2-piridin-4-il-acetilamino)piridin-3-il]acrilamida

[0533] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 113, excepto que se sustituyó clorhidrato de ácido 4-piridilacético por el clorhidrato del ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico, el compuesto del título (140 mg, 34%) se preparó como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04-10,99 (m, 1H), 8,66-8,62 (m, 1H), 8,53-8,52 (m, 2H), 8,23-8,02 (m, 2H), 7,61-7,27 (m, 6H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,06-4,86 (m, 2H), 3,83-3,68 (m, 5H), 3,12-3,00 (m, 3H); MS (ESI) m/e 440 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 115

Preparación de (5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-ilamida del ácido (E)-1-acetil-piperidin-4-carboxílico

a) éster bencílico del ácido (E)-4-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico

[0534] Se calentó a de reflujo durante 3 h una solución de ácido [1-(carbобензохи)-4-piperidin]carboxílico (250 mg, 0,950 mmol) y 1,1'-carbонидиimidazol (162 mg, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadió a continuación (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida (304 mg, 0,950 mol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El análisis de TLC indicó material de partida remanente. Después de enfriar, se añadieron ácido [1-(carbобензохи)-4-piperidin]carboxílico (250 mg, 0,950 mmol) y 1,1'-carbонидиimidazol (162 mg, 1,00 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 a 97:3) produjo el compuesto del título (420 mg, 78%) de un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 7H), 7,11 (dd, J = 7,7, 7,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,93-4,82 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,00-1,70 (m, 4H); MS (ESI) m/e 566 (M + H)⁺.

b) (5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)amida del ácido (E)-piperidin-4-carboxílico

[0535] A una solución de éster bencílico del ácido (E)-4-(5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico (250 mg, 0,442 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió yoduro de trimetilsililo (0,25 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se inactivó mediante la adición de MeOH. El disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 94,5:5:0,5 a 89,5:10:0,5 a 74,5:35:0,5) produjo el compuesto del título (110 mg, 58%) como un sólido blanco y como mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59-10,55 (m, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 3H), 2,60-2,42 (m, 5H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H).

c) (5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)amida del ácido (E)-1-acetil-piperidin-4-carboxílico

[0536] A una solución de (5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)amida del ácido (E)-piperidin-4-carboxílico (80 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió un exceso de trietilamina y anhídrido acético (58 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 96,5:3:0,5) produjo el compuesto del título (87 mg, 99%) como un sólido amarillo pálido y como una mezcla de rotámeros de amida: pf = 100-120°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72-10,67 (m, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,23-8,06 (m, 2H), 7,60-7,26 (m, 4H), 7,12 (dd, J = 7,4, 7,3 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,64-8,5 (m, 2H), 4,39 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,12-2,99 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,68-1,32 (m, 2H), 1,12-0,95 (m, 1H); MS (ESI) m/e 474 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 116

Preparación de (E)-3-(6-Amino-piridin-3-il)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0537] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó (2,3-dimetoxi-bencil)metil-amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrilico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilico, el compuesto del título se

preparó como un sólido amarillo pálido (434 mg, 53%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,68-6,45 (m, 4H), 4,74-4,61 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,07-2,86 (m, 3H); MS (ESI) m/e 328 ($M + H$) $^+$.

5 Ejemplo de referencia 117

Preparación de (E)-N-(4-acetilamino-bencil)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-acrilamida

10 [0538] De acuerdo al procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó N-(4-metilaminometil-fenil) acetamida por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título se preparó como un sólido amarillo pálido (200 mg, 25%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,46 (s, 3H), 4,70-4,53 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,02 (s, 3H); MS (ESI) m/e 325 ($M + H$) $^+$.

15 Ejemplo de referencia 118

Preparación de (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-2-ilmetil)acrilamida

20 [0539] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-dimetilamino-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el título compuesto (40 mg, 22%) se preparó como un
25 sólido amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (br s, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,22-7,01 (m, 3H), 6,42-6,16 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,51-3,31 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 4H), 2,72-2,39 (m, 5H); MS (ESI) m/e 447 ($M + H$) $^+$.

30 Ejemplo de referencia 119

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

35 [0540] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (355 mg, 61%) se preparó como un sólido
40 amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16-9,98 (m, 2H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,58-7,39 (m, 3H), 7,24-6,99 (m, 3H), 6,42-6,15 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 2H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,73-3,37 (m, 11H), 3,15-2,98 (m, 5H); MS (ESI) m/e 489 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 120

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

45 [0541] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (175 mg, 50%) se preparó como un sólido
50 blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (br s, 1H), 10,14-10,09 (m, 1H), 8,41-8,30 (m, 1H), 8,16-7,85 (m, 3H), 7,69-7,53 (m, 3H), 7,40-7,01 (m, 3H), 5,37-4,85 (m, 4H), 4,65-4,46 (m, 2H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,78-3,31 (m, 6H), 3,20-2,98 (m, 5H), 2,65-2,63 (m, 3H); MS (ESI) m/e 500 ($M + H$) $^+$.

55 Ejemplo de referencia 121

Preparación de clorhidrato de (E)-N-acenaften-5-ilmetil-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

60 [0542] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico y se sustituyó acenaften-5-ilmetil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina (175 mg, 43%), el compuesto del título se preparó como un sólido amarillo
pálido: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15-10,11 (m, 2H), 8,41-8,33 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,88-7,74 (m,

1H), 7,60-7,44 (m, 2H), 7,38-7,12 (m, 4H), 5,23-5,01 (m, 2H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,86-3,36 (m, 10H), 3,12-2,89 (m, 7H); MS (ESI) *m/e* 512 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 122

5 Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-il]acrilamida

10 **[0543]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (155 mg, 37%) se preparó como un sólido blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15-10,13 (m, 2H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-6,68 (m, 2H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,78-4,63 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,82-3,58 (m, 9H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,20-2,86 (m, 5H), 1,28-1,18 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 510 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 123

20 Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

25 **[0544]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (140 mg, 33%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (br s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,41-7,18 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,57-4,55 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,15-2,94 (m, 5H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 506 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 124

35 Preparación del ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acético

a) éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acético

40 **[0545]** Según el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (1,20 g, 89 %) se preparó como un sólido de color canela y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,66-7,34 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 4,93-4,30 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 462 (M + H)⁺.

50 b) ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acético

55 **[0546]** Se trató una suspensión de éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acético (0,40 g, 0,87 mmol) en metanol (30 ml) con NaOH 1N (10 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se evaporó el metanol. El residuo se diluyó con H₂O (15 ml) y se neutralizó hasta pH 6 con HCl 2 N. El sólido se recogió por filtración, y se trituró posteriormente con una mezcla de CH₃CN/H₂O (9:1, v/v), éter dietílico y metanol para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 48%) como un sólido de color canela: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 10,09-10,06 (m, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 7,26-6,69 (m, 3H), 6,42-6,18 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 434 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 125

65 Preparación de (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acetato de sodio

[0547] Se trató una suspensión de éster etílico del ácido (E)-(6-{2 [metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético (0,19 g, 0,40 mmol) en metanol (20 ml) con NaOH 1*N* (0,80 ml, 0,80 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 77%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8,30-8,25 (m, 1H), 7,97-7,86 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 3H), 6,46-6,22 (m, 1H), 5,03-4,86 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,13-3,05 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 434 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 126

Preparación de (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acetato de sodio

a) éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético

[0548] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(3-etoxicarbonilmetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título del título ((380 mg, 59%) se preparó como un sólido de color canela y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,42-7,16 (m, 3H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,18-4,11 (m, 4H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 479 (M + H)⁺.

b) (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acetato de sodio

[0549] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, excepto que se sustituyó éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético por el éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético, el compuesto del título (300 mg, 85%) se preparó como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 8,29-8,28 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 1H), 5,4-7,89 (m, 2H), 4,55-4,53 (m, 2H), 3,78-3,77 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 451 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 127

Preparación de clorhidrato de (E)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il}acrilamida

[0550] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó 1-metilpiperazina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (173 mg, 43%) se preparó como un sólido blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 10,07-10,03 (m, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 7,25-6,99 (m, 3H), 6,42-6,17 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,46-4,03 (m, 5H), 3,72-3,68 (m, 3H), 3,44-3,41 (m, 3H), 3,11-2,91 (m, 7H), 2,78 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 516 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 128

Preparación de clorhidrato de (E)-*N*-metil-*N*-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il}acrilamida

a) ácido (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético

[0551] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 124 (b), excepto que se sustituyó éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético por el éster etílico del ácido (E)-(6-{2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-3-il)acético, el compuesto del título (720 mg, 89%) se preparó como un sólido de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (br s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,16 (m, 4H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) *m/e* 451 (M + H)⁺.

b) (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2 oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida.

[0552] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó ácido (E)-(6-{2 [metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)acético por el ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, y se sustituyó 1-metilpiperazina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (44 mg, 9%) se preparó como un sólido de color amarillo pálido, después de la purificación por HPLC preparativa: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (br s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,42-7,15 (m, 3H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,61-3,42 (m, 4H), 3,17-2,73 (m, 8H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 533 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 129

Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

a) (E)-3-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

[0553] Según el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que se sustituyó 6-bromo-3-(2,2 dimetoxi-etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona por la 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, el compuesto del título (490 mg, 60%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) δ 8,33 (br s, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 3H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 3,15-3,11 (m, 3H), 2,44 (s, 3H); MS (ESI) m/e 481 (M + H) $^+$.

b) (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[2-oxo-3-(2-oxo-etil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0554] Se trató una suspensión de (E)-3-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida (450 mg, 0,937 mmol) en CH $_2$ Cl $_2$ (20 ml) con TFA (1 ml) y H $_2$ O (1 ml). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución saturada de NaHCO $_3$ (2 x 15 ml). Las soluciones acuosas se extrajeron con CH $_2$ Cl $_2$ (40 ml). Las soluciones combinadas CH $_2$ Cl $_2$ se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 99%) como un sólido blanco y como rotámeros de amida: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,31 (m, 4H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 435 (M + H) $^+$.

c) clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0555] A una suspensión de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[2-oxo-3-(2-oxo-etil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida (410 mg, 0,945 mmol) en dicloroetano (25 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,16 ml, 1,4 mmol) y unas cuantas gotas de HOAc, seguido por la adición de NaBH(OAc) $_3$ (320 mg, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración para producir un sólido blanco. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH/Et $_3$ N, 90/9,5/0,5 a 85/14,5/0,5) proporcionó la base libre (400 mg, 82%) del compuesto del título. La base libre se disolvió en una mezcla de CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH (8 ml/0,7 ml). A ésta se añadió HCl 1N en éter dietílico (0,48 ml, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 72%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95-10,90 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41-7,17 (m, 3H), 5,11-4,88 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 2H), 3,93-3,29 (m, 11H), 3,17 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 4H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) m/e 519 (M + H) $^+$.

Ejemplo de referencia 130

Preparación de clorhidrato de (E)-2-Amino-5-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)nicotinamida

[0556] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó clorhidrato del ácido 3-[6-amino-5-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)piridin-3-il]acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico y metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (170 mg, 23%) se preparó como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 10,87-10,61 (m, 1H), 9,69-9,66 (m, 1H), 9,40-9,28 (m, 1H), 8,70-8,31 (m, 3H), 7,95-7,39 (m, 4H), 7,15-6,97 (m, 2H), 6,40-6,08 (m, 1H), 5,27-4,85 (m, 2H), 3,94-3,55 (m, 12H), 3,20-2,96 (m, 6H); MS (ESI) m/e 477 (M + H)⁺.

5 Ejemplo de referencia 131

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

- 10 [0557] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,86 g, 86%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN-(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (br s, 1H), 10,01 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 5,16-4,63 (m, 2H), 4,51-4,49 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 5H), 3,14-2,93 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H); MS (ESI) m/e 520 (M + H)⁺.

20 Ejemplo de referencia 132

Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

- 25 [0558] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó (2-etoxi-3-metoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó el clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,67 g, 62%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN-(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 9,97 (d, J = 11 Hz, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,09-6,93 (m, 2H), 6,71-6,63 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,21-3,85 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 6H), 3,45-3,37 (m, 4H), 3,09-2,86 (m, 8H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 3H); MS (ESI) m/e 524 (M + H)⁺.

30 Ejemplo de referencia 133

- 35 Preparación de (E)-N-(5-{2-[metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-butiramida

a) (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

- 40 [0559] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se sustituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (2,2 g, 73%) se preparó como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 3H), 7,41-7,25 (m, 2H), 6,85-6,65 (m, 1H), 6,50-6,41 (m, 1H), 5,4,1,81 (m, 2H), 4,78-4,61 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); MS (ESI) m/e 338 (M + H)⁺.

b) (E)-3-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida

- 50 [0560] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109, excepto que se sustituyó (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-N-(3-benzo-metil[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida (2,2 g, 6,6 mmol) por la (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida, y se calentó anhídrido succínico (0,80 g, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano (119 ml) a reflujo durante 15 h durante la noche. El compuesto del título (1,7 g, 61%) se preparó como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 5,01-4,85 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 3H), 2,90-2,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); MS (ESI) m/e 420 (M + H)⁺ c) (E)-N-(5-{2-[metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}piridin-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-butiramida

- 60 [0561] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 110, excepto que se sustituyó 3-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida por la (E)-3-[6-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida, y se sustituyó 1-metilpiperazina por el amoníaco, el compuesto del título (0,53 g, 51%) se preparó como un sólido amarillo claro: ¹H RMN 300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (br s, 1H), 8,8,74-61 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 5,15-4,88 (m, 2H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,05-2,75 (m, 4H), 2,71-2,51 (m, 7H), 2,41 (s, 3H); MS (ESI) m/e 520 (M + H)⁺.

65

Ejemplo de referencia 134Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2,3-dietoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0562] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó 2,3-dietoxi-bencil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,18 g, 56%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63-10,49 (m, 1H), 10,14-10,12 (m, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 1H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,70-6,51 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 4H), 4,02-3,91 (m, 6H), 3,81-3,68 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 5H), 1,40-1,31 (m, 6H); MS (ESI) m/e 524 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 135Preparación de clorhidrato de (E)-N-(2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0563] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó 2-isopropoxi-3-metoxi-bencil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,15 g, 47%) se preparó como un sólido blanquecino: (500 MHz ¹H RMN, DMSO-d₆) δ 10,41-10,21 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,31-7,11 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,70-6,59 (m, 1H), 4,76-4,52 (m, 5H), 4,11-3,85 (m, 7H), 3,84-3,60 (m, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,07-2,86 (m, 4H), 1,23 (m, 6H); MS (ESI) m/e 524 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 136Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-propoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0564] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó 3-metoxi-2-propoxi-bencil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,10 g, 35%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN-(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 10,13 (m, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,60-7,42 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 1H), 4,80-4,51 (m, 4H), 4,02-3,70 (m, 10 H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,20-2,87 (m, 6H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 3H); MS (ESI) m/e 524 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 137Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0565] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,26 g, 91%) se preparó como un sólido blanquecino: ¹H RMN-(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,29-7,17 (m, 3H), 5,01-4,57 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 4H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,21-2,91 (m, 5H), 2,26 (s, 3H); MS (ESI) m/e 490 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 138Preparación de clorhidrato de (E)-N-metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

[0566] De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó metil-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)amina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,17 g, 82%) se preparó como un sólido blanquecino: (500 MHz, DMSO-d₆) ¹H RMN δ 10,70-10,59 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,41-8,35 (m, 1H), 8,10

7,99 (m, 1H), 7,58- 7,46 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 3H), 5,31-4,93 (m, 2H), 4,72-4,52 (m, 3H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,19-3,01 (m, 4H), 2,51 (s, 3H); MS (ESI) 490 *m/e* M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 139

5 Preparación de clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-2-etoxi-bencil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

10 **[0567]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó 3-cloro-2-etoxi-bencil-metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5 tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,15 g, 60%) se preparó como un sólido blanquecino: (500 MHz ¹H RMN, DMSO-d₆) δ 10,82-10,69 (m, 1H), 10,11-10,09 (m, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,28-7,01 (m, 3H), 4,86-4,68 (m, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,07-3,91 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,13-2,88 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/e* 514 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 140

20 Preparación de clorhidrato de (E)-N-(4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrilamida

25 **[0568]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se substituyó 4-fluoro-naftalen-1-ilmetil metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato de ácido (E)-3-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]acrílico por el clorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,13 g, 43%) se preparó como un sólido blanquecino: (500 MHz ¹H RMN, DMSO-d₆) δ 10,64-10,51 (m, 1H), 10,12 (m, 1H), 8,30 8,45 (m, 1H), 8,22-8,07 (m, 2H), 8,03-7,86 (m, 1H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 5,03-5,02 (m, 2H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 5H); MS (ESI) *m/e* 504 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 141

35 Preparación de (E)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrilamida

35 **[0569]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (a), excepto que se substituyó (2,3-dimetoxi-bencil)metilamina por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, y se substituyó clorhidrato del ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico por el clorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico, el compuesto del título (0,362 g, 61%) se preparó como un sólido naranja y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67-10,64 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 1H), 4,78 4,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,56-2,49 (m, 2H); MS (ESI) *m/e* 382 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 142

45 Preparación de (E)-3-(6-amino-5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida

50 **[0570]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 (a), excepto que se substituyó N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)acrilamida por la N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida, y se substituyó 5-bromo-3-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina por la 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, el compuesto del título (510 mg, 38%) se preparó como un polvo de color blanquecino: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63-6,91 (m, 7H), 6,51 (s, 2H), 4,89-4,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s ancho, 4H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,33 (s ancho, 4H); MS (ESI) *m/e* 420 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 143

Preparación de (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-N-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-acrilamida

60 **[0571]** Se añadió clorhidrato de EDC (118 mg, 0,62 mmol) a una solución de metil-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-amina (100 mg, 0,56 mmol), ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (101 mg, 0,62 mmol), HOBT·H₂O (83 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (235 µl, 1,68 mmol) en DMF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo amarillo que se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (10% de MeOH:CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (61,0%). ¹H-RMN (300 MHz,

CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,32 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,76 (br s, 2H), 3,22 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 325,1 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 144

Preparación de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-acrilamida

[0572] Se añadió clorhidrato de EDC (118 mg, 0,62 mmol) a una solución de metil-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-amina (100 mg, 0,56 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (198 mg, 0,62 mmol), HOBt·H₂O (83 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (470 µl, 3,37 mmol) en DMF anhidro (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; la posterior dilución con H₂O (10 ml) dio lugar a la formación de un precipitado. El precipitado se filtró, a continuación se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH al 10%: CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (57,0%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) una mezcla 1:1,8 de rotámeros de amida δ 10,38 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,30 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,19 y 4,91 (2 xs, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,22 y 3,00 (2 xs, 3H), 2,38 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 408,4 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 145

Preparación de (E)-N-metil-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-N-tieno[3,2-c]piridin-2-ilmetil-acrilamida

[0573] De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 144, excepto que se sustituyó diclorhidrato del ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico por el ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)acrílico (246 mg, 0,62 mmol), el compuesto del título (18,3%) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH al 10%:CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) una mezcla 1:1,8 de rotámeros de amida δ 11,05 y 10,67 (2 xs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 2H), 8,12 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,60-7,20 (m, 3H), 5,17 y 4,90 (2 xs, 2H), 3,19 y 3,00 (2 xs, 3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H); MS (ES) *m/e* 379,4 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 146

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-(2-etoxi-3-metox-bencil)-N-metil-acrilamida

[0574] Se añadió EDC (231 mg, 1,2 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (164 mg, 1,0 mmol), (2-etoxi—metoxi-bencil)metilamina (215 mg, 1,1 mmol), HOBt·H₂O (149 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,0 mmol) en DMF anhidro (10 ml). Después de 18 h de agitación, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x30 ml), se secó y se evaporó. La cromatografía flash (sílice 1-3% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó la base libre pura que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de la adición de HCl (1,5 ml, 1 M en éter), los disolventes se evaporaron y el residuo se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (172 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (m, 3H), 7,48 y 7,45 (rotámeros, 2d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,25 y 7,23 (rotámeros, 2d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,78 y 4,63 (rotámeros, 2s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 y 2,84 (rotámeros, 2s, 3H), 1,28 (m, 3H). MS (ESI) *m/e* 342 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 147

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-(2-propoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0575] Se añadió EDC (231 mg, 1,2 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (164 mg, 1,0 mmol), (2-propoxi-3-metoxi-bencil)metilamina (230 mg, 1,1 mmol), HOBt·H₂O (149 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Después de 18 h de agitación, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x30 ml), se secó y se evaporó. La cromatografía flash (sílice 1-3% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó la base libre pura que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de la adición de HCl (1,5 ml, 1 M en éter), se evaporaron los disolventes; el residuo se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 47%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (m, 3H), 7,48 y 7,45 (rotámeros, 2d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,61 (m, 1H), 4,78 y 4,63 (rotámeros, 2s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09 y 2,85 (rotámeros, 2s, 3H), 1,71 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). MS (ESI) *m/e* 356 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 148

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-(2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-acrilamida

[0576] Se añadió EDC (231 mg, 1,2 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(6-amino-piridin-il)acrílico (164 mg, 1,0 mmol), (2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)metilamina (230 mg, 1,1 mmol), HOBt·H₂O (149 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Después de 18 h de agitación, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x30 ml), se secó y se evaporó. La cromatografía flash (sílice 1-3% de MeOH en CH₂Cl₂) del residuo proporcionó la base libre pura que se disolvió en el CH₂Cl₂ (10 ml). Después de la adición de HCl (1,5 ml, 1 M en éter) se evaporaron los disolventes; el residuo se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 46%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (m, 3H), 7,46 y 7,45 (rotámeros, 2d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,23 y 7,17 (rotámeros, 2d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,76 y 4,63 (rotámeros, 2s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,06 y 2,85 (rotámeros, 2s, 3H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/e* 356 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 149

Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida

[0577] Se añadió EDC (231 mg, 1,2 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (164 mg, 1,0 mmol), metil-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina (193 mg, 1,1 mmol), HOBt·H₂O (149 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Después de 18 h de agitación se diluyó la mezcla con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secó y se evaporó. La cromatografía flash (sílice 1-3% de MeOH en CH₂Cl₂) del residuo proporcionó la base libre pura que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de la adición de HCl (1,5 ml, 1 M en éter), se evaporaron los disolventes, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 54%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 4,98 y 4,79 (rotámeros, 2s, 2H), 3,17 y 2,92 (rotámeros, 2s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS (ESI) *m/e* 322 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 150

Preparación de clorhidrato de (E)-N-acenaften-5-ilmetil-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metilacrilamida

[0578] A una solución de acenaften-5-ilmetil-metilamina (216 mg, 1,1 mmol), ácido (E)-3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (164 mg, 1 mmol), HOBt (148 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió clorhidrato de EDC (210 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración. El sólido amarillo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (95:5 CH₂Cl₂/MeOH). El residuo se disolvió en cloruro de metileno seguido de la adición de HCl 1 M/éter. El precipitado se recogió por filtración para producir clorhidrato de (E)-N-acenaften-5-ilmetil-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-acrilamida (120 mg, 32%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44-8,28 (m, 3H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,59-7,12 (m, 6H), 7,07-6,92 (m, 1H), 5,15-5,02 (2 xs, 2H), 3,35-3,15 (bs, 2H), 3,18 (s, 4H), 3,07-2,90 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 344 [C₂₂H₂₁N₃O + H]⁺.

Ejemplo 151

Preparación de (E)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0579] A una solución de (1H-indol-5-ilmetil)metilamina (143 mg, 0,9 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (250 mg, 0,8 mmol), HOBt (121 mg, 0,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,6 mmol) en DMF (25 ml) se añadió clorhidrato de EDC (172 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración. El sólido amarillo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para producir (E)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida (195 mg, 63%) como un sólido blanco y como mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,37 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,26 (m, 5H), 7,07-6,92 (m, 1H), 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,66-4,85 (2 xs, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,08-2,90 (2 xs, 3H), 2,37-2,32 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 390 [C₂₂H₂₃N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 152

Preparación de (E)-N-metil-N-(5-ilmetil-1-metilindol)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5 tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0580] A una solución de (metil-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)amina (103 mg, 0,6 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (160 mg, 0,5 mmol), HOBt (81 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2 mmol) en DMF (12 ml) se añadió clorhidrato de EDC (114 mg, 0,6 mmol). La mezcla

se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (75 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración. El sólido amarillo se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para producir un aceite de color amarillo. Se añadió éter dietílico (100 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos. La capa de éter se decantó para proporcionar (E)-N-metil-N-(1-metilindol-5-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida (158 mg, 78%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 5H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,67-4,86 (2 xs, 2H), 3,72-3,79 (m, 5H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,06-2,87 (2 xs, 3H), 2,37-2,33 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 404 [C₂₃H₂₅N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 153

Preparación de (E)-N-(1H-indol-7-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0581] A una solución de (1H-indol-7-ilmetil)metilamina (103 mg, 0,6 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (160 mg, 0,5 mmol), HOBt (81 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2 mmol) en DMF (12 ml) se añadió clorhidrato de EDC (114 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (75 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se trituró con hexanos para proporcionar (E)-N-(1H-indol-7-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida (155 mg, 79%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78-11,23 (m, 1H), 10,34-10,30 (m, 1H), 8,54-8,45 (m, 1H), 8,14-8,00 (m, 1H), 7,64-7,27 (m, 4H), 6,99-6,75 (m, 2H), 6,47-6,45 (m, 1H), 5,10-4,82 (2 xs, 2H), 3,79-3,71 (2 xs, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,15-2,95 (2 xs, 3H), 2,36-2,31 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 390 [C₂₂H₂₃N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 154

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metilindol-7-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0582] A una solución de (metil-(1-metil-1H-indol-7-ilmetil)amina (103 mg, 0,6 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (160 mg, 0,5 mmol), HOBt (81 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2 mmol) en DMF (12 ml) se añadió clorhidrato de EDC (114 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (75 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se trituró con hexanos para proporcionar (E)-N-metil-N-(1-metilindol-7-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida (100 mg, 50%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (m, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 8,16-7,97 (m, 1H), 7,62-7,19 (m, 4H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,78-6,58 (m, 1H), 6,39 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,48-5,19 (2 xs, 2H), 3,99-4,11 (2 xs, 3H), 3,79-3,70 (2 xs, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,30-3,13 (2 xs, 3H), 2,36-2,30 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 404 [C₂₃H₂₅N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 155

Preparación de (E)-N-(1H-indol-6-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

[0583] A una solución de (1H-indol-6-ilmetil)metilamina (98 mg, 0,6 mmol), diclorhidrato de ácido (E)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (160 mg, 0,5 mmol), HOBt (81 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2 mmol) en DMF (12 ml) se añadió clorhidrato de EDC (114 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (75 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se trituró con hexanos para proporcionar (E)-N-(1H-indol-6-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida (89 mg, 37%) como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03-11,01 (m, 1H), 10,33-10,30 (m, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,22 (m, 5H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,88-4,68 (2 xs, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,08-2,89 (2 xs, 3H), 2,36-2,33 (2 xs, 3H); ESI MS *m/z* 390 [C₂₂H₂₃N₅O₂ + H]⁺.

Ejemplo 156

Clorhidrato de (E)-N-3-(6-amino-piridin-3-il)-N-metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)acrilamida

[0584] A una solución de metil-(2-metilbenzofuran-3-ilmetil)amina (176 mg, 1,0 mmol), ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)acrílico (150 mg, 0,91 mmol), HOBt (135 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,7 mmol) en DMF (10 ml) se añadió EDC (209 mg, 1,1 mmol). La solución amarilla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, después se trató con H₂O (40 ml) para formar un precipitado. El precipitado

se filtró, se lavó con H₂O (20 ml) y después con una solución EtOAc al 10%:hexanos (10 ml). El sólido se disolvió en una solución de MeOH al 10%:CH₂Cl₂ (20 ml), se enfrió hasta 0°C, después se trató con 2 ml de HCl 1,0 M en Et₂O. Después de agitar durante 10 minutos, la solución amarilla se concentró a sequedad y después se trituró con Et₂O (20 ml). El compuesto del título se recogió y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (76,9%) como una mezcla de rotámeros de amida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41-8,33 (m, 3H), 7,58-7,02 (m, 6H), 4,93 y 4,74 (2 xs, 2H), 3,05 y 2,82 (2 xs, 3H), 2,53 y 2,48 (2 xs, 3H); MS (ESI) *m/e* 322 (M + H)⁺.

Ejemplo 157

10 Preparación de clorhidrato de (E)-3-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida

a) N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida

15 **[0585]** Según el procedimiento de la Preparación 65, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)amina por la metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,95 g, 73%) se preparó como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 6,90-6,55 (m, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,79-5,70 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 3H), 2,29-2,62 (m, 3H).

20 b) (E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida

25 **[0586]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que se sustituyó N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida por la N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida, el compuesto del título (0,25 g, 60%) se preparó como un sólido blanco y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,55 (br s, 2H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60-7,24 (m, 6H), 5,01- 4,81 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,20-2,93 (m, 3 H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MS (ESI) *m/e* 419 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 158

30 Preparación de clorhidrato (E)-N-metil-N-(3-metil-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida

35 **[0587]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se sustituyó metil-(3-metil-1H-inden-2-ilmetil)amina (0,237 g, 1,37 mmol) por la metil-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)amina, el compuesto del título (0,303 g, 60%) se preparó como un sólido de color amarillo claro y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61-7,25 (m, 5H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,12-2,87 (m, 6H), 2,16-2,14 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 403 (M + H)⁺.

Ejemplo 159

45 Preparación de éster etílico del ácido (E)-3-(6-{2-[metil-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)propiónico

50 **[0588]** De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que se sustituyó éster etílico del ácido 3-(6-bromo-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-3-il)propiónico por la 7-bromo-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, el compuesto del título (0,40 g, 38%, cuantitativo) se preparó como un sólido de color blanquecino y como una mezcla de rotámeros de amida: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,10-4,88 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,62-2,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,23-1,03 (m, 3H); MS (ESI) *m/e* 493 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 160

55 Preparación de clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-ciano-piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida

a) 2-amino-5-bromo-nicotinonitrilo

60 **[0589]** Se añadió gota a gota bromo (1,1 ml, 21 mmol) en AcOH (3 ml) a una solución de 2-amino-nicotinonitrilo (1,00 g, 8,4 mmol) en AcOH (20 ml) a 10°C. La mezcla de color naranja se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con éter (100 ml). La sal precipitada resultante se filtró, se lavó con éter y se secó en el aire. El precipitado se suspendió en agua (100 ml), se neutralizó con NaOH 1 N, se filtró, se lavó con agua y se secó en aire para producir 1,29 g (78%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (s, br, 2H). MS (ESI) *m/e*: 197,9655 (M + H)⁺.

b) N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-acrilamida

[0590] Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (5,13 ml, 63,1 mmol) a una solución agitada en CH₂Cl₂ (100 ml) de metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-amina (10,0 g, 57,4 mmol) y trietilamina (12 ml, 86,1 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó hasta -30°C durante 30 min y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con NaHCO₃ diluido, HCl y agua, se secó y se evaporó para proporcionar 9,91 g (76%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,4 y 16,7 Hz, 1H), 6,40 y 6,14 (rotámeros, 2s, 1H), 6,20 (dd, J = 2,5 y 16,7 Hz, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,90 y 4,80 (rotámeros, 2s, 2H), 3,68 y 3,66 (rotámeros, 2s, 3H), 3,00 y 2,96 (rotámeros, 2s, 3H). MS (ESI) *m/e*: 229,1 (M + H)⁺.

c) clorhidrato de (E)-3-(6-amino-5-ciano-piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-acril-amida

[0591] Se purgó con argón durante 10 min una solución en propionitrilo (15 ml) de 2-amino-5-bromo-nicotinonitrilo (198 mg, 1 mmol), N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (457 mg, 2 mmol) y diisopropiletilamina (523 µl, 3 mmol). Se añadieron Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,1 mmol) y P(o-tol)₃ (61 mg, 0,2 mmol) y se repitió la purga con argón. La mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó durante 6 h bajo argón. Después de la refrigeración, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, MeOH al 2% en CH₂Cl₂). La base libre purificada se convirtió en su sal de HCl mediante la adición de HCl (1 ml, 1 mmol, 1 M en éter). La sal se lavó con éter y se secó para producir 162 mg (43%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (m, 2H), 7,55-6,95 (m, 4H), 6,40 y 6,17 (rotámeros, 2s, 1H), 5,03 y 4,83 (rotámeros, 2s, 2H), 3,71 y 3,67 (rotámeros, 2s, 3H), 3,09 y 2,96 (rotámeros, 2s, 3H). MS (ESI) *m/e*: 346,1662 (M + H)⁺.

25 Ejemplo de referencia 161

Preparación de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido-[2,3-*b*]pirazin-7-il)-acrilamida:

30 a) 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-2-ona

[0592] Se agitó durante 62 horas una mezcla de 5-bromo-2,3-diaminopiridina (11,64 g, 61,9 mmol) y monohidrato de ácido glioxílico (22,80 g, 247,7 mmol) en MeOH (200 ml). El precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó a 110°C para producir 12,60 g (90%) de una mezcla regioisomérica de los productos de condensación. La mezcla (4,52 g, 20 mmol) se suspendió en DME (300 ml) y, después de la adición de NaBH(OAc)₃ (11,87 g, 56 mmol), se agitó durante 88 horas a 60°C. Después de enfriar, se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (300 ml) y el pH se ajustó hasta 8,0 con NaOH 2N. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se evaporaron. El residuo se agitó con CH₂Cl₂ (50 ml) durante 24 horas y después se filtró. La torta de sólido se agitó con EtOAc (100 ml) a 75°C durante 14 horas, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 52%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, br, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, br, 1H), 3,93 (d, J = 1,5 Hz, 2H). MS (ESI) *m/e*: 227,9764 (M + H)⁺.

45 b) éster terc-butílico del ácido 7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-4-carboxílico

[0593] Se añadió Boc₂O (3,23 g, 14,8 mmol) a una suspensión en MeCN (120 ml) agitada de que contiene 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-2-ona (2,25 g, 9,85 mmol), trietilamina (4,12 ml, 29,6 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (120 mg, 1 mmol). Después de agitar 24 h, se añadió Boc₂O adicional (3,23 g, 14,8 mmol) y se continuó la agitación durante 2 días. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, MeOH al 1-2% en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (499 mg, 16%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, br, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H). MS (ESI) *m/e*: 328,0 (M + H)⁺, 272,0 (M-terc-Bu)⁺.

55 c) éster terc-butílico del ácido (E)-7-{2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-carbamoil]-vinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-4-carboxílico

[0594] Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido 7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-4-carboxílico (494 mg, 1,5 mmol) en propionitrilo (12 ml) con N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)acrilamida (685 mg, 3 mmol) y diisopropiletilamina (788 µl, 4,5 mmol) y se purgó con argón durante 10 min. Se añadieron Pd(OAc)₂ (34 mg, 0,15 mmol) y P(o-tol)₃ (92 mg, 0,3 mmol) y se repitió la purga de argón. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 6 horas bajo argón. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, MeOH al 1-3% en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 67%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 y 10,73 (rotámeros, 2s, ancho, 1H), 8,46 y 8,41 (rotámeros, 2s, 1H), 7,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,23 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 y 6,20 (rotámeros, 2s, 1H), 5,06 y 4,87 (rotámeros, 2s, 2H), 4,32 y 4,28 (rotámeros, 2s, 2H), 3,74 y 3,71 (rotámeros, 2s, 3H), 3,16 y 3,05 (rotámeros, 2s,

3H), 1,44 y 1,42 (rotámetros, 2s, 9H). MS (ESI) *m/e*: 476,2 (M + H)⁺, 420,2 (M-*tert*-Bu)⁺. d) (E)-*N*-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]pirazin-7-il)-acrilamida

[0595] Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (E)-7-[2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]pirazin-4-carboxílico en CH₂Cl₂ (1 ml) a 10°C. Después de agitar 1 h, se extrajeron los volátiles al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (2 ml). Tras la adición de NaOH diluido, se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml), MeOH (50 ml), EtOAc (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (170 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 y 10,33 (rotámetros, 2s, ancho, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 3 H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,42 y 6,17 (rotámetros, 2s, 1H), 4,98 y 4,84 (rotámetros, 2s, 2H), 3,99 y 3,95 (rotámetros, 2s, 2H), 3,72 y 3,68 (rotámetros, 2s, 3H), 3,07 y 3,00 (rotámetros, 2s, 3H). MS (ESI) *m/e*: 376 (M + H)⁺.

Referencias

[0596] Con respecto a todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento, incluyendo las indicadas a continuación, en caso de conflicto, la presente memoria, incluyendo cualquier definición de este documento, tendrá preferencia.

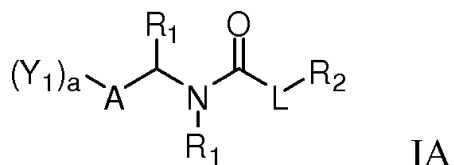
Heath, et al. Nature 406: 145 2000; Bergler, et al, 1994, J.Biol.Chem. 269, 5493-5496; Heath, et al, 1996, J. Biol. Chem. 271, 1833-1836; Grassberger, et al, 1984 J. Med Chem 27 947-953; Turnowsky, et al, 1989, J.Bacteriol., 171, 6555-6565; McMurphy, et al, 1998 Nature 394, 531-532; Levy, et al, 1999 Nature 398, 383-384; Ward, et al, 1999 Biochem. 38, 12514-12525; Heck, Org. Reactions 1982, 27, 345; J. Het. Chem. 1978, 15, 249-251; Morb. Mortal Wkly Rep. 1998; 46:71-80; Standards, N.C.f.C.L., Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Quinta Edición. 2000; Baxter, D.F., et al., A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels. J Biomol Screen, 2002 7(1): pág. 79-85; Ahmed, S.A., R.M. Gogal, Jr., y J.E. Walsh, A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes: an alternative to [3H]thymidine incorporation assay. J Immunol Methods, 1994 170(2): pág. 211-24; <http://bbbrp.llnl.gov/bbrp/html/microbe.html>; <http://artedi.ebc.uu.se/Projects/Francisella/>; solicitudes de patente de Estados Unidos Nos. 08/790.043; 10/009.219, 10/089.019; 09/968.129; 09/968.123; 09/968.236; 09/959.172; 09/979.560; 09/980.369; 10/089.755; 10/089.739; 10/089.740; Solicitud PCT Nos. WO 0027628; WO 0210332; solicitud provisional de Estados Unidos Nos. 60/431.406; 60/465.583; patentes de Estados Unidos Nos. 6.531.126; 6.527.759; 6.518.270; 6.518.239; 6.517.827; 6.461.829; 6.448.054; 6.423.341; 6.495.551; 6.486.149; 6.441.162; 6.436.980; 6.399.629; 6.518.263; 6.503.881; 6.503.881; 6.486.148; 6.465.429; 6.388.070; 6.531.649; 6.531.465; 6.528.089; 6.521.408; 6.518.487; 6.531.508; 6.514.962; 6.503.953; 6.492.351; 6.486.148; 6.461.607; 6.448.054; 6.495.161; 6.495.158; 6.492.351; 6.486.165; 6.531.465; 6.514.535; 6.489.318; 6.497.886; 6.503.953; 6.503.539. 6.500.459; 6.492.351; 6.500.463; 6.461.829; 6.448.238; 6.432.444; 6.333.045; 6.291.462; 6.221.859; 6.514.986; 6.340.689; 6.309.663; 6.303.572; 6.277.836; 6.367.985; 6.468.964; 6.461.607; 6.448.449; 6.436.980; 6.423.741; 6.406.880; 6.395.746; 6.346.391; 6.294.192; 6.267.985; 6.235.908; 6.515.113; 6.509.327; 6.503.955; 6.525.066; 6.531.291; 6.517.827; 6.514.953; 6.514.541; 6.428.579; 6.451.339; 6.461.607; 6.461.829; 6.503.906; 6.518.239; 6.133.260; 6.174.878; 6.184.380; 6.187.341; 6.194.429; 6.194.441; 6.198.000; 6.221.859; 6.221.864; 6.239.113; 6.239.141; y 6.248.363.

[0597] Aunque se han descrito formas de realización específicas de la presente invención, la memoria anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras la revisión de esta memoria.

[0598] A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente usados en la memoria y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para obtener por la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula IA:



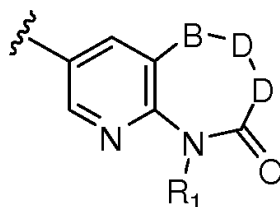
en el que, independientemente para cada caso,

L es un alqueno C₂;

A es un anillo arilo monocíclico de 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 ó 9 miembros, o un anillo arilo bicíclico de 10 miembros; en el que el anillo heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O; y en el que los anillos arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, CH₂OH, OR'', SR'', CN, N(R'')₂, CH₂N(R'')₂, NO₂, CF₃, CO₂R'', CON(R'')₂, COR'', NR''C(O)R'', F, Cl, Br, I y -S(O)_rCF₃, en los que R'' es H, alquilo o alcarilo;

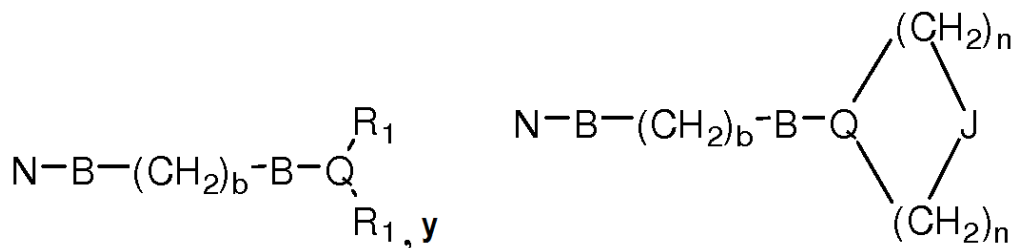
R₁ es, independientemente para cada caso, H, alquilo, cicloalquilo, arilo o alcarilo;

R₂ es



en el que el grupo B adyacente al grupo D se selecciona del grupo que consiste en: C(R₁)₂ y C=O;

D se selecciona, independientemente para cada caso, del grupo que consiste en: C(R₁)₂, NR₁, C=O,



siempre que los dos grupos D sean diferentes, y en el que para D, B se selecciona del grupo que consiste en un enlace, C(R₁)₂ y C=O;

J es NR₁, CH₂, CH₂CH₂ u O;

Q es N o CH;

r es 0, 1 ó 2;

R₁ es tal como se ha definido previamente;

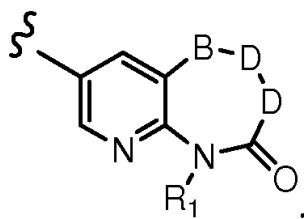
b es un número entero de 0 a 4;

a es 0; y

n es un número entero de 0 a 4;

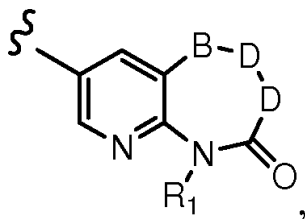
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R₂ es



en el que R_1 es H.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_2 es



en el que R_1 es H y la D adyacente a B es NR_1 .

4. Compuesto, según la reivindicación 3, wherein B es $C(R_1)_2$.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A es un arilo monocíclico de 6 miembros.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A es un arilo bicíclico de 10 miembros.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A es un heteroarilo bicíclico de 8 miembros.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

9. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 1 heteroátomo.

10. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 2 heteroátomos.

11. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 1 átomo de nitrógeno.

12. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 1 átomo de oxígeno.

13. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 1 átomo de azufre.

14. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A comprende al menos 2 átomos de azufre.

15. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que A comprende al menos 1 átomo de oxígeno.

16. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre los siguientes:
 clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-propil-naftalen-2-ilmetil)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-naftalen-2-ilmetil-acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-naftalen-1-ilmetil-acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,5-trimetoxibencil)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(4-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(2,5-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(4-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;

- clorhidrato de (E)-N-(3,4-dimetil-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido [2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,6-trimetil-bencil)acrilamida;
- 5 clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,4,5-trimetil-bencil)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 10 clorhidrato de (E)-N-benzofuran-2-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-Metil-N-(2-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 15 clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(2,3,4-trimetoxibencil)acrilamida;
- 20 clorhidrato de (E)-N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(2,3-dietoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(3-etoxi-2-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 25 clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metil-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-propoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(3-metoxi-2-isopropoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 30 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-2-metoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 35 clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-2-etoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 40 clorhidrato de (E)-N-(4,5-dimetil-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 45 clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-(7-{2-[metil-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carbamoil]vinil}-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)acético;
- clorhidrato de (E)-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-N-(4-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 50 clorhidrato de (E)-N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de 1-(+)-(E)-N-Metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-naftalen-1-il-etil)acrilamida;
- 55 clorhidrato de (S)-(-)-(E)-N-Metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(1-naftalen-1-il-etil)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)-N-(3-trifluorometilbencil)acrilamida;
- 60 clorhidrato de (E)-N-(2-cloro-bencil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- clorhidrato de (E)-N-metil-N-(4-metil-bencil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
- 65 clorhidrato de (E)-3-[4-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)acrilamida;

- clorhidrato de (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 5 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 10 clorhidrato de (E)-N-(2-etoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(4-fluoro-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(4-cloro-naftalen-1-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 15 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(2-isopropoxi-3-metoxi-bencil)-N-metil-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 20 clorhidrato de (E)-N-metil-N-(3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-3-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)propil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-Metil-N-(2-metil-benzofuran-3-ilmetil)-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il]acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 25 clorhidrato de (E)-N-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(1,7-dimetil-1*H*-indol-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 clorhidrato de (E)-N-(5-fluoro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 30 clorhidrato de (E)-N-(5-cloro-3-metil-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 (E)-N-metil-N-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)acrilamida;
 35 éster bencílico del ácido (E)-7-{2-[metil-(1-metil-1*H*-indol-3-ilmetil)-carbamoil]-vinil}-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-4-carboxílico;
 (E)-N-(1*H*-Indol-5-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-acrilamida;
 (E)-N-metil-N-(1-metilindol-5-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-acrilamida;
 40 (E)-N-(1*H*-Indol-7-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-acrilamida;
 (E)-N-metil-N-(1-metilindol-7-ilmetil)-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-acrilamida;
 (E)-N-(1*H*-indol-6-ilmetil)-N-metil-3-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-acrilamida; y
 clorhidrato de (E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida.
 45 17. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (E)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[2,3-*e*][1,4]diazepin-7-il)-N-metil-N-(3-metil-benzofuran-2-ilmetil)acrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 18. Compuesto, según la reivindicación 17, en el que el compuesto está en forma de una sal de clorhidrato.
 50 19. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto inhibe FabI con una K_i de aproximadamente 5 μM o inferior, aproximadamente 1 μM o inferior, aproximadamente 100 nM o inferior, aproximadamente 10 nM o inferior, o aproximadamente 1 nM o inferior.
 55 20. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto inhibe FabI con una IC₅₀ de aproximadamente 30 μM o inferior, aproximadamente 1 μM o inferior, aproximadamente 100 nM o inferior, o aproximadamente 10 nM o inferior.
 21. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto inhibe FabI con una MIC de aproximadamente 32 μg/mL o inferior, aproximadamente 16 μg/mL o inferior, aproximadamente 8 μg/mL o inferior, aproximadamente 4 μg/mL o inferior, aproximadamente 2 μg/mL o inferior, aproximadamente 1 μg/mL o inferior, aproximadamente 0,5 μg/mL o inferior, aproximadamente 0,25 μg/mL o inferior, o aproximadamente 0,125 μg/mL o inferior.
 60 22. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según la reivindicación 1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
 65

23. Composición, según la reivindicación 22, en la que la composición se formula para administración intravenosa.
24. Composición, según la reivindicación 22, en la que la composición se formula para administración tópica.
- 5 25. Composición, según la reivindicación 22, en la que la composición se formula para administración oral.
26. Composición, según la reivindicación 25, en la que la composición se formula en comprimidos, de manera que la cantidad de compuesto proporcionado en 20 comprimidos, tomados conjuntamente, proporciona una dosis de al menos la ED₅₀, pero no más de diez veces la ED₅₀.
- 10 27. Composición, según la reivindicación 22, en la que la composición se formula para administración parenteral, de manera que la cantidad de compuesto proporcionado en una inyección en bolo de 20 cm³ proporciona una dosis de al menos la ED₅₀, pero no más de diez veces la ED₅₀.
- 15 28. Pastilla para reducir los niveles bacterianos en un sujeto con una enfermedad relacionada con bacterias, que comprende un compuesto según la reivindicación 1.
29. Pastilla, según la reivindicación 28, en la que la pastilla proporciona un tratamiento eficaz contra bacterias durante al menos aproximadamente 8 horas.
- 20 30. Kit que comprende la composición farmacéutica, según la reivindicación 22, e instrucciones para su uso.
31. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 25 32. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana.

Figura 1

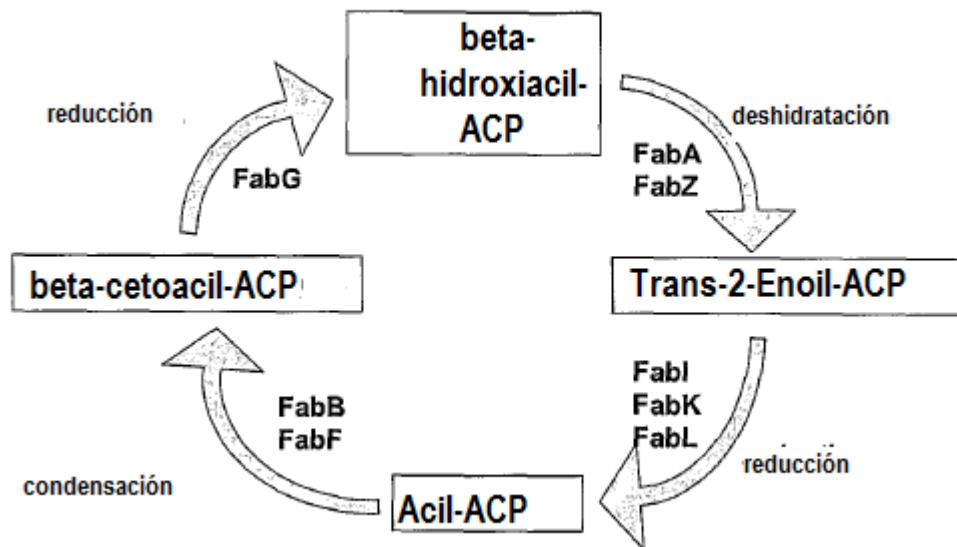


Figura 2

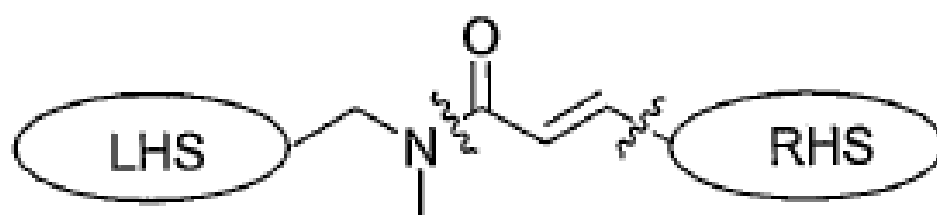


Figura 3a

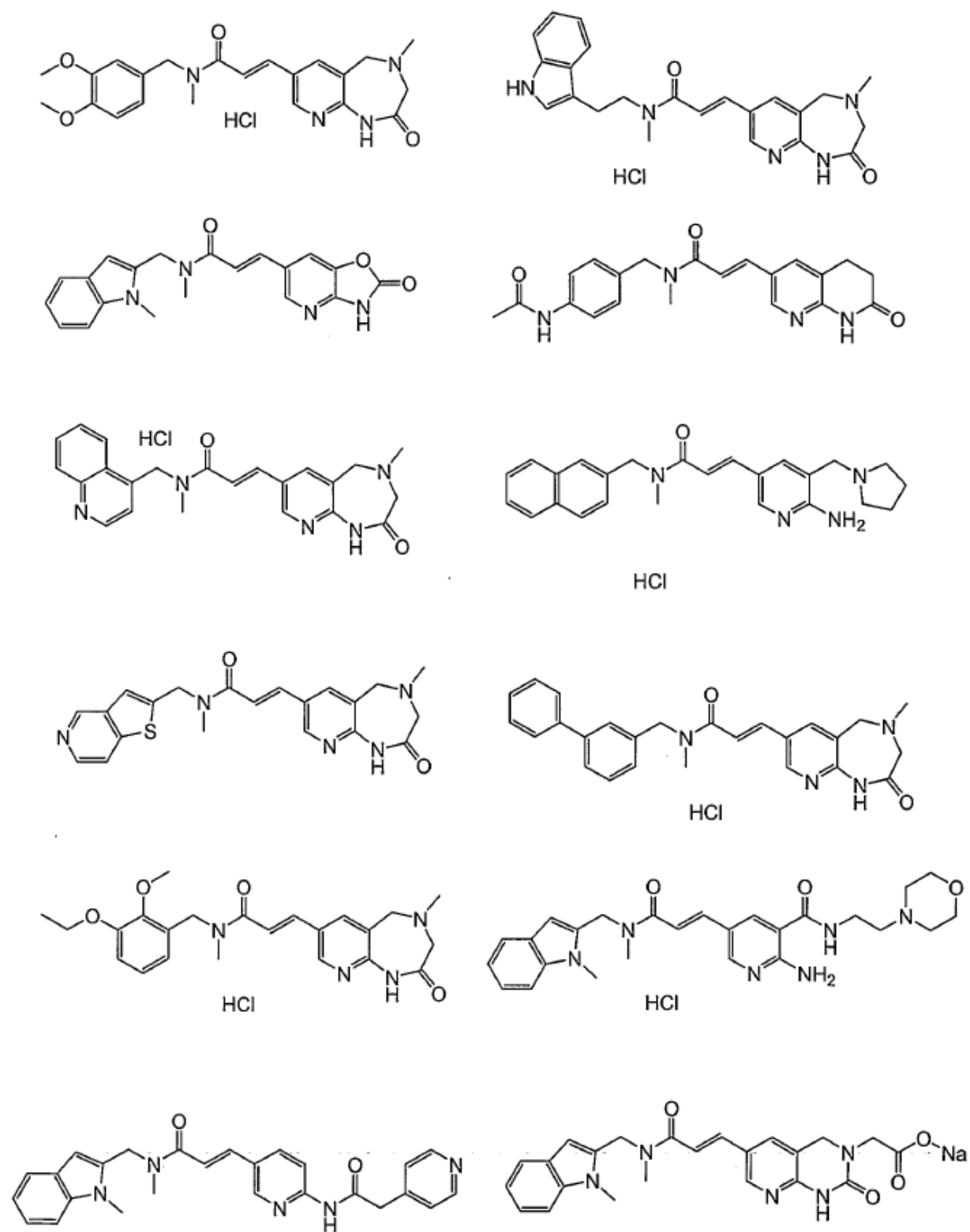


Figura 3b

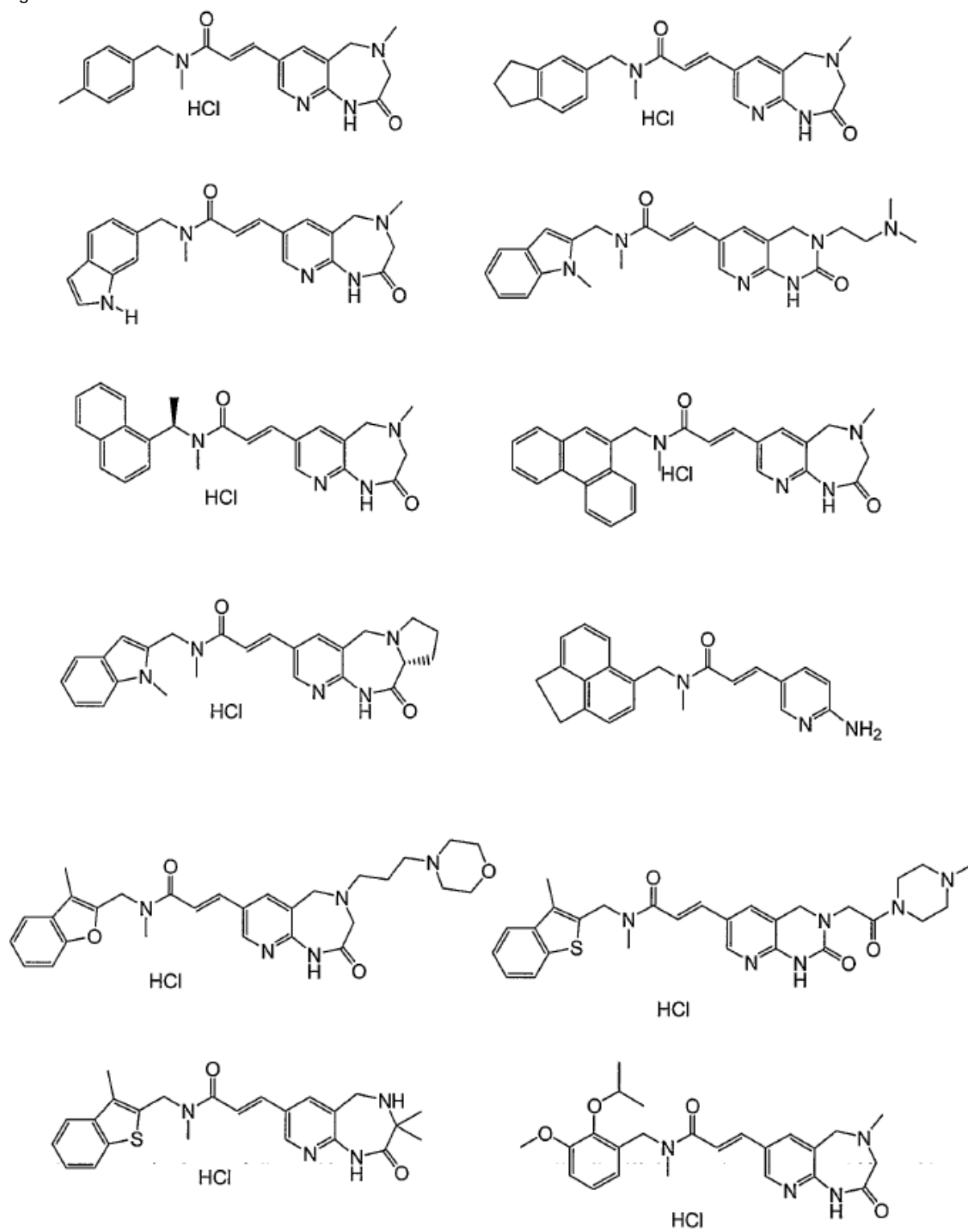


Figura 3c

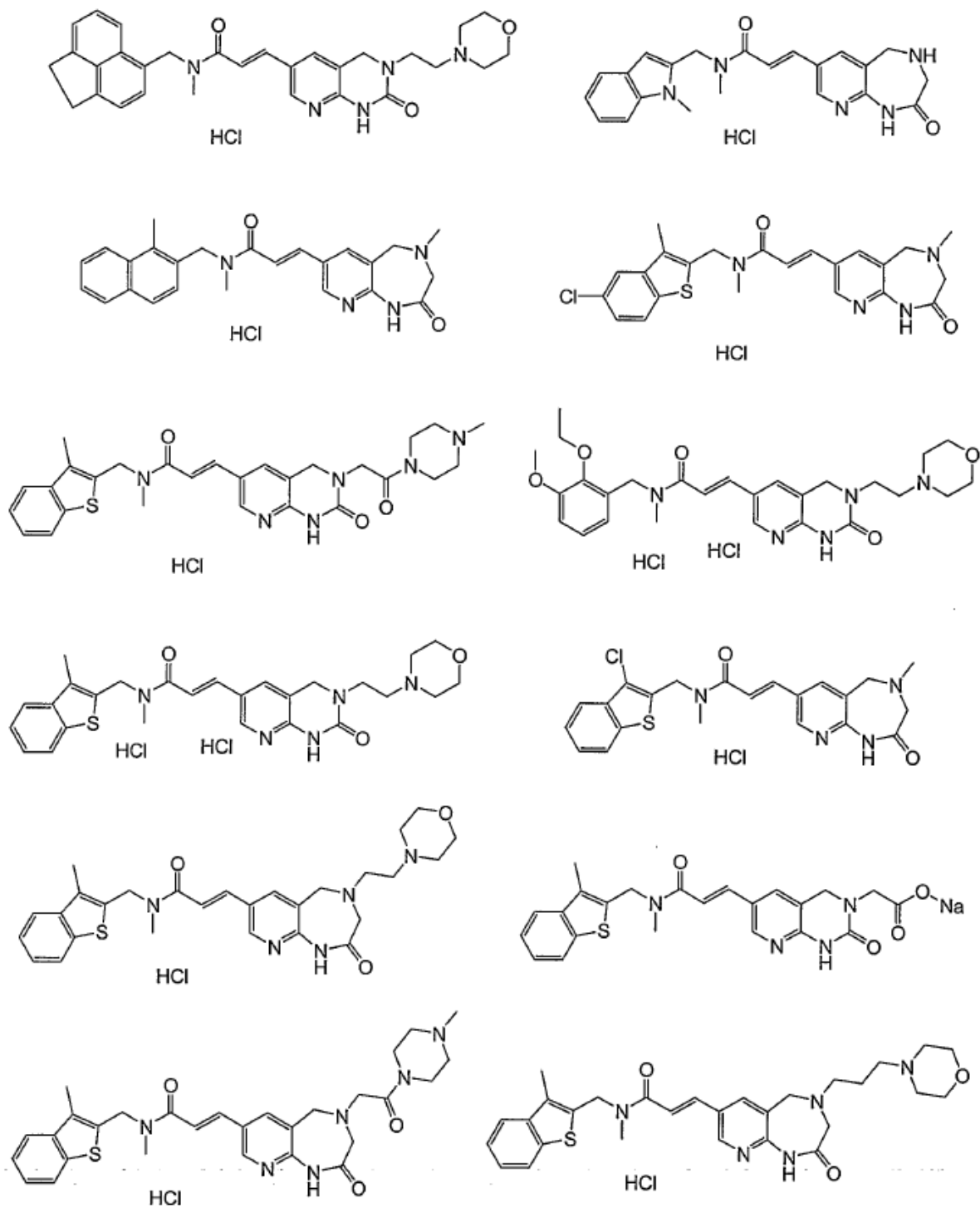


Figura 3d

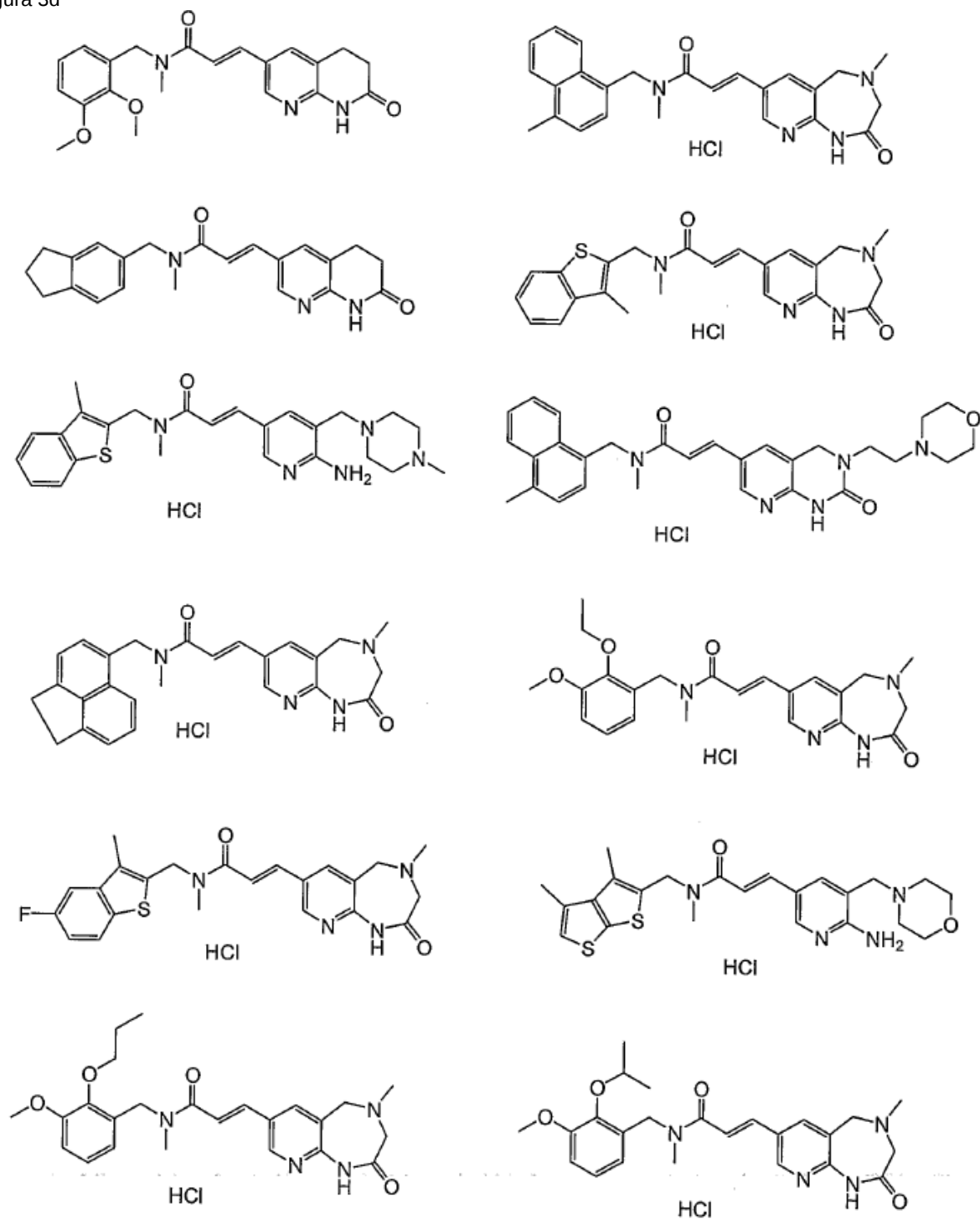


Figura 3e

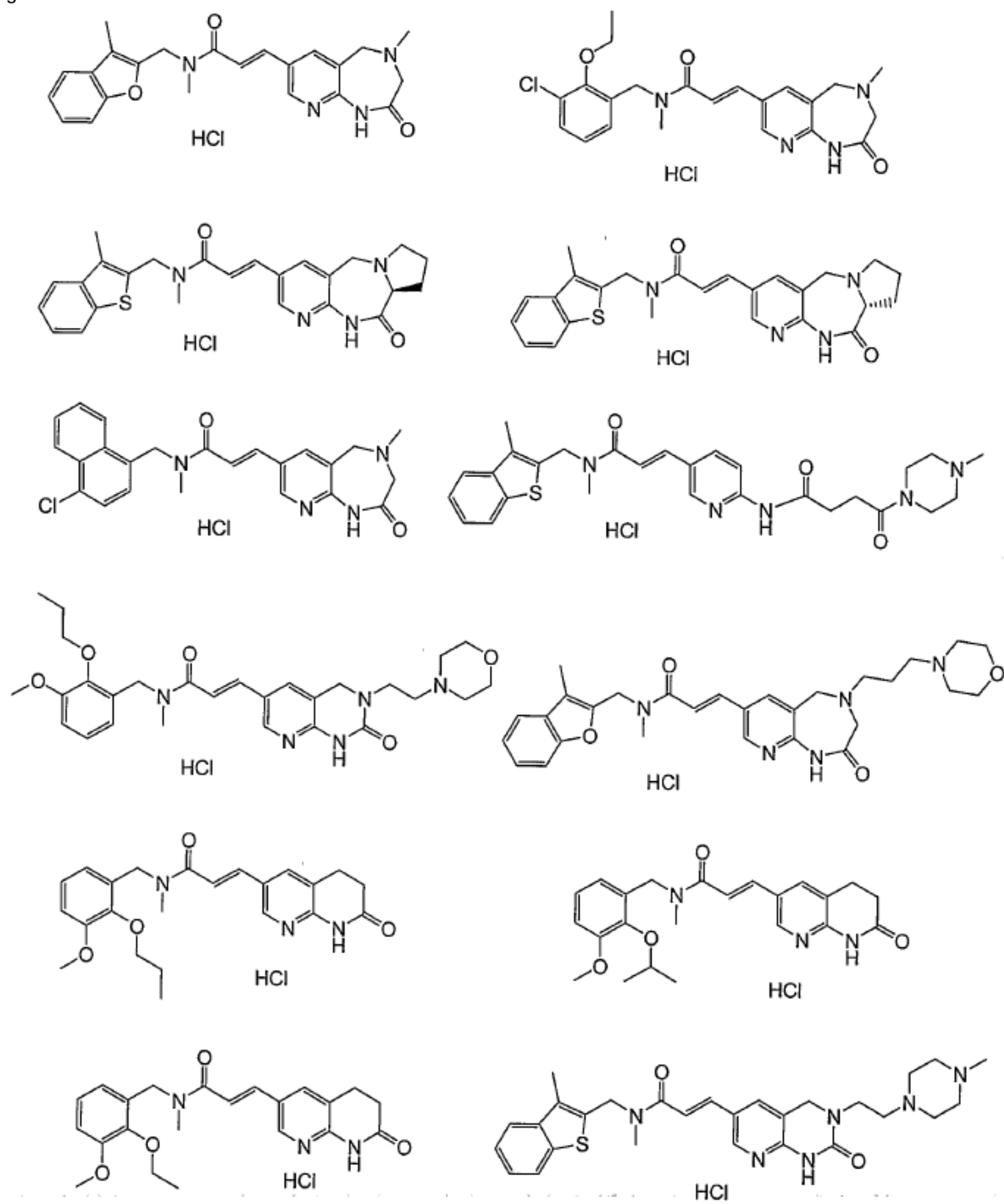


Figura 3f

