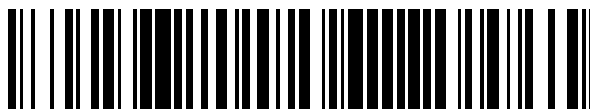


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 567**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10776385 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2501693**

54 Título: **Acrilamidas azaheterocíclicas y su uso como bactericidas**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262309 P

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

13.01.2015

73 Titular/es:

**FAB PHARMA SAS (100.0%)
11, avenue Myron Herrick
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GERUSZ, VINCENT;
ESCAICH, SONIA;
OXOBY, MAYALEN y
DENIS, ALEXIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 567 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

Acrilamidas azaheterocíclicas y su uso como bactericidas

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos compuestos de acrilamida heterocíclica. a la preparación de los compuestos e intermedios utilizados allí, al uso de los compuestos como medicamentos antibacterianos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Antecedentes de la invención

La invención se refiere particularmente a nuevos compuestos capaces de inhibir la biosíntesis de ácido graso de bacterias y/o parásitos y a su uso como agentes antibacterianos y/o antiparasitarios.

- 10 La emergencia de patógenos resistentes a los antibióticos se ha convertido en un problema mundial de asistencia sanitaria grave. De hecho, algunas infecciones son ahora causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos que ya no son sensibles a los tratamientos disponibles en la actualidad. Por consiguiente, existe una necesidad inmediata de nuevos agentes antibacterianos / antiparasitarios con un nuevo modo de acción.

- 15 La biosíntesis de ácido graso bacteriano (sistema FASII) ha generado recientemente mucho interés por el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos / antiparasitarios (Rock et al. J. Biol. Chem. 2006, 281, 17541; Wright and Reynolds Curr. Opin. Microbiol. 2007, 10, 447). La organización de componentes en la vía de biosíntesis de ácido graso bacteriano que se basa en enzimas discretas es fundamentalmente diferente del sistema FASI multifuncional que se halla en mamíferos, permitiendo de este modo buenas perspectivas de inhibición selectiva. El alto grado general de conservación en muchas enzimas del sistema FASII bacteriano también debe permitir el desarrollo de
20 agentes antibacterianos/antiparasitarios de espectro más amplio.

- Entre las enzimas monofuncionales del sistema FASII bacteriano, FabI representa la enoil-ACP reductasa responsable de la última etapa del ciclo de estiramiento biosintético del ácido graso. Usando el cofactor NAD(P)H como fuente de hidruro, FabI reduce el doble enlace en el intermedio trans-2-enoil-ACP al correspondiente producto acil-ACP. Se ha demostrado que esta enzima constituye una diana esencial en patógenos importantes tales como E. coli (Heath et al. J. Biol. Chem. 1995, 270, 26538; Bergler et al. Eur. J. Biochem. 1996, 242, 689) y S. aureus (Heath et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 4654). No obstante, se han aislado otras isoformas tales como FabK de S. pneumoniae (Heath et al. Nature 2000, 406, 145) y FabL de B. subtilis (Heath et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 40128). Si bien FabK no está estructuralmente ni desde el punto de vista mecánico relacionada a FabI (Marrakchi et al. Biochem J. 2003, 370, 1055), la similitud de FabI con FabL (B. subtilis), InhA (M. tuberculosis) y PfENR (P. falciparum) todavía ofrece oportunidades de espectros de actividad interesantes (Heath et al. Prog. Lipid Res. 2001, 40, 467).
25

- Ya se han descrito varios inhibidores de FabI en la bibliografía (Tonge et al. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 11). Algunos de ellos, tales como las diazaborinas (Baldock et al. Science 1996, 274, 2107) e isoniazida en su forma activada (Tonge et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100, 13881) actúan modificando covalentemente el cofactor NAD⁺.
35 No obstante, se asocian algunas desventajas con estos productos. Las diazaborinas se utilizan solo experimentalmente debido a su toxicidad inherente (Baldock et al. Biochem. Pharmacol. 1998, 55, 1541) mientras que la isoniazida es un profármaco restringido al tratamiento de tuberculosis susceptible. El hecho de que la isoniazida requiere la activación por enzimas inducibles de peróxido de hidrógeno (Schultz et al. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5009) potencia las posibilidades de resistencia por falta de activación o aumento de desintoxicación (Rosner et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 2251 and ibid 1994, 38, 1829).
40

- Otros inhibidores actúan interactuando en forma no covalente con el complejo enzima-cofactor. Por ejemplo, se ha descubierto que Triclosan, un conservante de productos de consumo ampliamente utilizado con actividad antimicrobiana de amplio espectro, es un inhibidor de unión estrecha reversible de E. coli FabI (Ward et al. Biochemistry 1999, 38, 12514). Los estudios de toxicología intravenosa de este compuesto indicaron un valor LD₅₀ en ratas de 29 mg/kg, descartando claramente la inyección intravenosa (Lyman et al. Ind. Med. Surg. 1969, 38, 42).
45 Se han descrito los derivados basados en éter 2-hidroxifenílico o bien de núcleo de Triclosan (Tonge et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 509, ACS Chem Biol. 2006, 1, 43 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3029; Surolia et al. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 8086 y ibid 2008, 16, 5536; Freundlich et al. J. Biol. Chem. 2007, 282, 25436) o de otros inhibidores basados en distintas clases de moldes derivados de selección de alto rendimiento (Seefeld et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2241 and J. Med. Chem. 2003, 46, 1627; Heerding et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2061; Miller et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 3246; Payne et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 3118; Sacchetti et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 20851 ; Moir et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 1541; Montellano et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 6308; Kwak et al. Int. J. Antimicro. Ag. 2007, 30, 446; Lee et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 2591; Kitagawa et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 4710, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 1106 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4982; Takahata et al. J. Antibiot. 2007, 60, 123; Kozikowski et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3565), no obstante, ninguno de estos inhibidores ha sido aún exitoso como fármaco. Cabe destacar que algunas clases de estos inhibidores exhiben actividad tanto en FabI como en FabK: predominantemente FabK para los compuestos duales basados en derivados de fenilimidazol de 4-piridonas
55

(Kitagawa et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 4710), predominantemente FabI para los derivados de indol (Payne et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 3118; Seefeld et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 1627). Sin embargo, la actividad moderada en la segunda enzima podría comprobarse como una desventaja para dichos compuestos, ya que puede conducir a un incremento de mecanismos de resistencia debido a la presión de selección añadida (Tonge et al. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 11). El documento WO 2004/052890 describe compuestos de heteroarilo que se dice tienen propiedades inhibitorias de FabI.

A pesar de lo atractivo de FabI como diana antibacteriana /antiparasitaria, está en gran medida sin explotar en este momento, ya que no existen fármacos en el mercado o dentro de fases clínicas avanzadas.

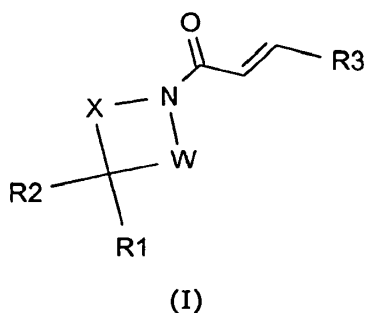
El documento WO 2008/080511 describe heteroarilciclopropanocarboxamidas que regulan la expresión de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y se dice que son útiles en condiciones en las que se desea un aumento de la expresión de dicha enzima o un aumento en el nivel de NO o la normalización de una reducción en el nivel de NO. El documento WO 2008/074413 describe heteroarilacrilamidas con actividad y utilidad similares.

El documento WO 2007/135562 (Mutabilis SA) describe una serie de derivados de hidroxifenilo que exhiben un espectro de actividad selectivo en especies que contienen FabI y dianas relacionadas, en contraste con Triclosan. Los documentos WO 2008/098374, WO 2008/009122, WO 2007/067416, WO 2007/053131, WO 03/088897 y WO 01/27103 (Affinium Pharmaceuticals Inc) describen todos una serie de derivados de acrilamida que se reivindican como inhibidores de FabI.

Uno de los propósitos de la invención es dar a conocer nuevos compuestos activos en FabI y dianas relacionadas con propiedades farmacológicas y/o físico-químicas mejoradas en comparación con los compuestos existentes.

Compendio de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- W y X independientemente representan un enlace o un grupo $-(CH_2)_{1-4}$, de forma tal que W y X juntos contienen 1-5 átomos de carbono;

- R1 representa un H, F, CN, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dR_e$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $OCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$, $SO_2NR_aR_b$, $-C(R_a)=N-O-R_f$, Y-Ar o un grupo Z-Het, en donde Ar representa fenilo o naftilo, Het representa un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y Y y Z independientemente representan un enlace o un enlazador seleccionado entre O, S, CO, alqueno (C_1-C_6), -O-alqueno (C_1-C_6), -CO-alqueno (C_1-C_6) o $-ON=CR_d$ -alqueno (C_1-C_6), en donde dicho grupo R1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R4;

- R2 representa un grupo H, F, CN, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dR_e$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $OCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$ o $SO_2NR_aR_b$;

- R_a , R_b y R_c independientemente representan H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), o un grupo NR_aR_b que puede opcionalmente formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6);

- R_d y R_e independientemente representan H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6), halo-alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6) o alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6);

- R_f representa alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6) o -alquil (C_1-C_6)-Ar, en donde Ar representa fenilo o naftilo;- R4 representa halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-

C₆), CO₂R_d, COR_d, CONP-P, OCOR_d, OR_d, NR_aR_b, ON=CR_dR_e, NR_cCOR_d, NR_cCOOR_d, OCONR_aR_b, NR_cCONR_aR_b, NR_cSO₂R_a, S(O)_nR_a o SO₂NR_aR_b;

- n representa un número entero seleccionado entre 0 y 2;

5 R3 es un anillo piridilo opcionalmente condensado a un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho heterociclo es aromático, parcialmente aromático o saturado, y en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5;

10 R5 se selecciona del grupo que consiste en F, CO₂R_d, COR_d, CONR_aR_b, OR_d, =O, NR_aR_b, NR_cCOR_d o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con F, CO₂R_d, CONR_aR_b, OR_d, NR_aR_b, NR_aCOR_d o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆), o dos grupos R5 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un grupo Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆);

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, con la salvedad que el compuesto sea distinto de sal del ácido 3-[6-(Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-2-il]-1-(piperidin-1-il)-propenona trifluoroacético o 3-(6-Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-3-il)-1-(piperidin-1-il)propenona.

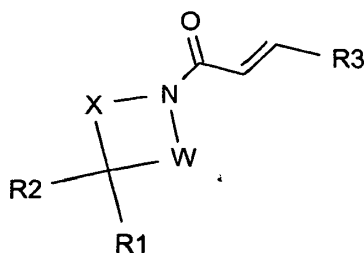
Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 se refiere a la actividad antibacteriana in vivo del Ejemplo 12 a 100 mg/kg; y

La Figura 2 se refiere a la actividad antibacteriana in vivo del Ejemplo 15 a 50 mg/kg.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto particular de la invención que se puede mencionar, se da a conocer un compuesto de fórmula (I):



(I)

20

en la que:

- W y X independientemente representan un enlace o un grupo -(CH₂)₁₋₄, de forma tal que W y X juntos contienen 1-5 átomos de carbono;

25 R1 representa un H, F, CN, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), CO₂R_d, COR_d, CONR_aR_b, OCOR_d, OR_d, NR_aR_b, ON=CR_dR_e, NR_cCOR_d, NR_cCOOR_d, OCONR_aR_b, NR_cCONR_aR_b, NR_cSO₂R_a, S(O)_nR_a, SO₂NR_aR_b, -C(R_a)=N-O-R_f, Y-Ar o un grupo Z-Het, en donde Ar representa fenilo o naftilo, Het representa un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y Y y Z independientemente representan un enlace o un enlazador seleccionado entre O, S, CO, alqueno (C₁-C₆), -O-alqueno (C₁-C₆), -CO-alqueno (C₁-C₆) o -ON=CR_d-alqueno (C₁-C₆), en donde dicho grupo R1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R4;

30

- R2 representa un grupo H, F, CN, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), CO₂R_d, COR_d, CONR_aR_b, OCOR_d, OR_d, NR_aR_b, ON=CR_dR_e, NR_cCOR_d, NR_cCOOR_d, OCONR_aR_b, NR_cCONR_aR_b, NR_cSO₂R_a, S(O)_nR_a o SO₂NR_aR_b;

35 R_a, R_b y R_c independientemente representan H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), o un grupo NR_aR_b que puede opcionalmente formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆);

- R_d y R_e independientemente representan H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆);

• R_f representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6) o -alquil (C_1-C_6)-Ar, en donde Ar representa fenilo o naftilo;- R_4 representa halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dRe$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $OCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$ o $SO_2NR_aR_b$;

5 • n representa un número entero seleccionado entre 0 y 2;

• R_3 es un anillo piridilo opcionalmente condensado a un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho heterociclo es aromático, parcialmente aromático o saturado, y en donde dicho grupo R_3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_5 ;

10 • R_5 se selecciona del grupo que consiste en F, CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, OR_d , =O, NR_aR_b , NR_cCOR_d o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con F, CO_2R_d , $CONR_aR_b$, OR_d , NR_aR_b , NR_aCOR_d o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6), o dos grupos R_5 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un grupo Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6);

15 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, con la salvedad que el compuesto sea distinto de sal del ácido 3-[6-(Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-2-il]-1-(piperidin-1-il)-propenona trifluoroacético o 3-(6-Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-3-il)-1-(piperidin-1-il)propenona.

20 Los compuestos de la invención pueden tener buena actividad in vitro y/o in vivo y exhibir propiedades farmacológicas, físicas y/o químicas mejoradas en comparación con los inhibidores de FabI previamente descritos, según lo confirman los datos presentados en este documento. Por ejemplo, los compuestos de la invención que se han ensayado exhiben sorprendentemente menos unión sérica que los derivados de acrilamida previamente descritos. Asimismo, los compuestos de la invención que se han ensayado parecen demostrar biodisponibilidad parenteral (tal como subcutánea) y oral. Ciertos compuestos de la invención también parecen reducir la aparición de mecanismos de resistencia al ser selectivos de FabI y dianas relacionadas, a la vez que evitan alterar dianas estructuralmente no relacionadas tales como FabK. Además, los compuestos de la invención que se han ensayado parecen demostrar mayor solubilidad que los inhibidores de FabI previamente descritos.

25 En el presente contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tiene como fin indicar sales que no son perjudiciales para el paciente. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables y sales de adición alcalinas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos.

30 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares.

35 Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2. Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Los ejemplos de sales de amonio y alquiladas incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

40 Los ejemplos representativos de sales alcalinas incluyen, por ejemplo, base de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio u orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, piperidina, piperazina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina.

45 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden estar en formas racémicas, como también en la forma de enantiómeros puros o mezcla de enantiómeros no racémica (escalémica), incluso cuando los compuestos de fórmula (I) tienen más de un centro estereogénico. En caso de que los compuestos de fórmula (I) tengan dobles enlaces carbono carbono insaturados, ambos isómeros cis (Z) y trans (E) y sus mezclas pertenecen a la invención.

Las referencias en este documento a "halógeno" significan un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

50 Las referencias en este documento a "alquilo (C_1-C_6)" significan cualquier grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tenga 1 a 6 átomos de carbono, o grupos hidrocarbonados cíclicos que tengan 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

55 Las referencias en este documento a "alquenilo (C_2-C_6)" significan cualquier grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, o grupo hidrocarbonado cíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono que

tienen por lo menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de dichos grupos alquenoil incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Las referencias a "halo-alquenoil (C_2-C_6)" significan un grupo alquenoil (C_2-C_6) sustituido con uno o más átomos de halógeno tal como se define en este documento.

- 5 Las referencias en este documento a "alquinoil (C_2-C_6)" significan cualquier grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene por lo menos un triple enlace. Los ejemplos representativos de dichos grupos alquinoil incluyen etinilo, propargilo y butinilo. Las referencias a "halo-alquinoil (C_2-C_6)" significan un grupo alquinoil (C_2-C_6) sustituido con uno o más átomos de halógeno tal como se define en este documento.

- 10 Los ejemplos ilustrativos de Het dentro de la definición de R1 y R5 incluyen aquellos seleccionados del grupo que comprende furilo, tetrahidrofurilo, benzofurilo, tetrahidrobenzofurilo, tienilo, tetrahidrotienilo, benzotienilo, tetrahidrobenzo-tienilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, indolilo, indolinilo, tetrahidroindolilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, benzoxazolilo, tetrahidrobenzoxazolilo, oxazolopiridinilo, tetrahidrooxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, tetrahidrooxazolopirimidinilo, oxazolopirazinilo, oxazolopiridazinilo, oxazolotriazinilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, tetrahidrobenzoisoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, benzotiazolilo, tetra-hidrobenzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tetrahidrotiazolopiridinilo, tiazolopiri-midinilo, tetrahidrotiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, tiazolopiridazinilo, tiazolotriazinilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, tetrahidrobenzoisotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tetrahidroindazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, benzopiranilo, dioxanilo, benzodioxanilo, dioxolanilo, benzodioxolanilo, piridinilo, piridonilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetra- y perhidro-quinolinilo e isoquinolinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, pirazidinilo, piperazinilo, quinoxalinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazinilo, purinilo, pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopirazinilo, pirazolotriazinilo, tiazolopiridinilo, tetra-hidrotriazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopirazinilo, triazolotriazinilo, oxetanilo, azetidínilo y morfolínilo.

- 15 Los ejemplos ilustrativos de heterociclos que contienen nitrógeno saturado dentro de la definición de NR_aR_b incluyen aquellos seleccionados del grupo que comprende pirrolidinilo oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolínilo.

En una realización, W y X representan ambos CH_2 , formando así un anillo azetidínilo que está sustituido en la posición 3 por R1 y R2.

En una realización alternativa, uno de W y X representa CH_2 y el otro representa CH_2CH_2 , formando así un anillo pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por R1 y R2.

- 30 En una realización alternativa, uno de W y X representa un enlace y el otro representa $CH_2CH_2CH_2$, formando así un anillo pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por R1 y R2.

En otra realización alternativa, W y X representan ambos CH_2CH_2 , formando así un anillo piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por R1 y R2.

- 35 En otra realización alternativa, uno de W y X representa CH_2 y el otro representa CH_2CH_2 , formando así un anillo piperidinilo que está sustituido en la posición 3 por R1 y R2.

Incluso en otra realización alternativa, uno de W y X representa un enlace y el otro representa $CH_2CH_2CH_2CH_2$, formando así un anillo piperidinilo que está sustituido en la posición 2 por R1 y R2.

En una realización más particular, W y X representan ambos CH_2 , formando así un anillo azetidínilo que está sustituido en la posición 3 por R1 y R2.

- 40 En una realización, R1 representa un grupo H, F, alquilo (C_1-C_6), alquenoil (C_2-C_6), OR_d , $S(O)_nR_a$, $-C(R_a)=N-O-R_f$, Y-Ar o Z-Het, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

En otra realización, R1 representa un grupo H, F, alquilo (C_1-C_6), alquenoil (C_2-C_6), OR_d , $S(O)_nR_a$, Y-Ar o Z-Het, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

- 45 Incluso en otra realización, R1 representa un grupo H, alquilo (C_1-C_6), OR_d , $S(O)_nR_a$, Y-Ar o Z-Het, en donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

Incluso en otra realización, R1 representa OR_d , Z-Het o $-C(R_a)=N-O-R_f$, tal como un grupo Z-Het (es decir, benzofuranilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo).

En una realización, R1 representa H.

- 50 Cuando R1 representa alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4, en una realización R1 representa etilo o propilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos OR_d (tal como -OH). En otra realización, R1 representa propilo o etilo sustituido con un grupo OH. Incluso en otra realización, R1 representa propilo o $(CH_2)_2OH$.

Cuando R1 representa OR_d, en una realización R_d representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., butilo, pentilo o -(CH₂)₂-CH(Me)), halo-alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -CH₂-CF₃ o -CH₃-CF₃), -alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -(CH₂)₂-OMe o -(CH₂)₃-OMe) o alqueno (C₂-C₆) (p. ej., -CH₂-CH=CH-Me o -CH₂-C(Me)=CH-Me).

- 5 Cuando R1 representa OR_d, en otra realización, R_d representa alquilo (C₁-C₆), tal como pentilo o alqueno (C₂-C₆) tal como -CH₂-CH=CH-Me.

Cuando R1 representa OR_d, incluso en otra realización, R_d representa alquilo (C₁-C₆), tal como butilo.

Cuando R1 representa S(O)_nR_a, en una realización, n representa 2 y R_a representa alquilo (C₁-C₆), tal como pentilo.

Cuando R1 representa Y-Ar, en una realización, R1 representa fenilo, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo o -CH₂-O-fenilo, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4 (tal como -CH₂-O-fluorofenilo).

- 10 En una realización, Ar representa fenilo.

En una realización, Y representa un enlace o un enlazador seleccionado de O o -O-alquileo (C₁-C₆) (tal como -O-CH₂- o -CH₂-O-).

- 15 Cuando R1 representa Z-Het, en una realización, R1 representa benzoxazolilo, oxadiazolilo, benzofuranilo, -S-tienilo, -O-benzotiofenilo, -O-benzofuranilo, -O-piridilo, -O-CH₂-piridilo, -O-CH₂-tienilo, -O-(CH₂)₂-tienilo, -O-(CH₂)₃-tienilo, -O-CH₂-tiazolilo, -O-CH₂-pirazolilo, -O-CH₂-furanilo, -O-CH₂-benzotiofenilo o -ON=C(Me)-CH₂-pirimidinilo, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

Cuando R1 representa Z-Het, en otra realización, R1 representa benzoxazolilo, oxadiazolilo, -O-piridilo, -O-CH₂-piridilo, -O-CH₂-tienilo, -O-CH₂-tiazolilo o -ON=C(Me)-CH₂-pirimidinilo, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4 (tales como metiloxadiazolilo).

- 20 Cuando R1 representa Z-Het, incluso en otra realización, R1 representa -O-CH₂-tienilo, -O-(CH₂)₂-tienilo o -benzofuranilo opcionalmente sustituido con un grupo R4 (tal como metilo).

Cuando R1 representa Z-Het, incluso en otra realización, R1 representa benzofuranilo opcionalmente sustituido con un grupo R4 (tal como metilo).

- 25 Cuando R1 representa -C(R_a)=N-O-R_f, en una realización, R_a representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., metilo) y R_f representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., etilo o propilo), halo-alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -CH₂-CF₃) o -alquil (C₁-C₆)-Ar (p. ej., -CH₂-fenilo).

Cuando R1 representa -C(R_a)=N-O-R_f, en otra realización, R_a representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., metilo) y R_f representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., propilo).

- 30 En una realización, Het representa benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, furanilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

En otra realización, Het representa benzoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.

- 35 En una realización, Z representa un enlace o enlazador seleccionado entre O, S o -O-alquileo (C₁-C₆) (tal como -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂- o -O-(CH₂)₃-) o -ON=CR_d-alquileo (C₁-C₆) (tal como -ON=C(Me)-CH₂-).

En otra realización, Z representa un enlace o un enlazador seleccionado entre O o -O-alquileo (C₁-C₆) (tal como -O-CH₂-) o -ON=CR_d-alquileo (C₁-C₆) (tal como -ON=C(Me)-CH₂-).

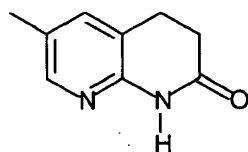
En una realización, R1 representa OR_d (tal como -O-pentilo) o Z-Het (tal como -O-CH₂-tienilo). En otra realización, R1 representa Z-Het, tal como -O-CH₂-tienilo.

- 40 En una realización, R2 representa un grupo H o OR_d. En otra realización, R2 representa un grupo H u OH. Incluso en otra realización, R2 representa H.

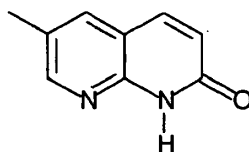
En una realización, R4 representa halógeno (tal como bromo, cloro o flúor), alquilo (C₁-C₆) (tal como metilo), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆). En otra realización, R4 representa halógeno (tal como flúor) o alquilo (C₁-C₆) (tal como metilo). Incluso en otra realización, R4 representa flúor o metilo.

- 45 Incluso en otra realización, R4 representa halógeno (tal como flúor), alquilo (C₁-C₆) (tal como metilo), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆). En otra realización, R4 representa halógeno (tal como flúor) o alquilo (C₁-C₆) (tal como metilo). Incluso en otra realización, R4 representa flúor o metilo.

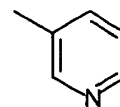
Los ejemplos de sistemas de anillos dentro de la definición de R3 incluyen heterociclos de fórmula (a)-(i):



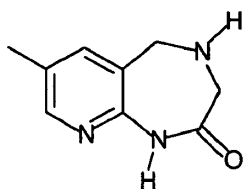
(a)



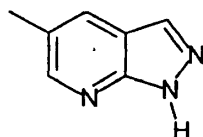
(b)



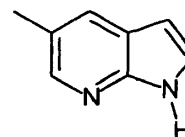
(c)



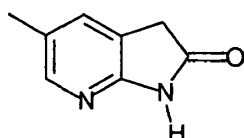
(d)



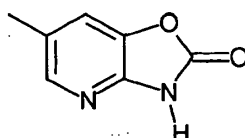
(e)



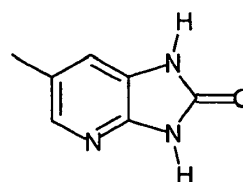
(f)



(g)



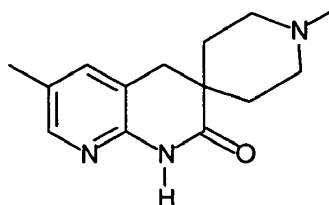
(h)



(i)

- 5 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5.

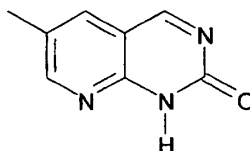
Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) en donde dos grupos R5 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) incluyen un sistema de anillo espiro de fórmula (j):



(j).

10

Otro ejemplo de un sistema de anillo dentro de la definición de R3 incluye el heterociclo de fórmula (k):



(k)

que puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5.

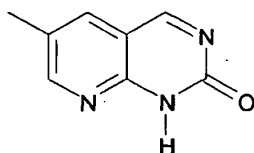
- 15 En una realización, R3 es un anillo piridilo o un anillo piridilo condensado a un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros aromático, parcialmente aromático o saturado que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5.

En otra realización, R3 es un anillo piridilo o un anillo piridilo condensado a un heterociclo de 5 o 6 miembros aromático, parcialmente aromático o saturado que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5.

Incluso en otra realización, R3 es un anillo piridilo o un anillo piridilo condensado a un heterociclo de 6 miembros aromático, parcialmente aromático o saturado que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5.

- 5 Incluso en otra realización, R3 es un anillo piridilo condensado a un heterociclo de 6 miembros aromático, parcialmente aromático o saturado que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5.

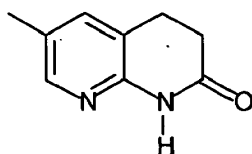
En una realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (k):



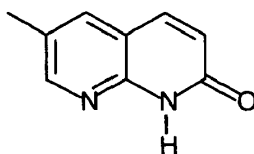
(k)

- 10 que puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5, tales como alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con CO₂R_d (p. ej., -CH₂-CO₂H), NR_aR_b (p. ej., -CH₂-N(Me)₂) o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -(CH₂)₂-piperazinil-Me).

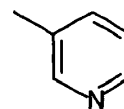
En una realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a), (b), (c), (d), (f), (i), (j) o (k):



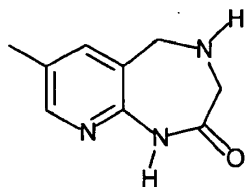
(a)



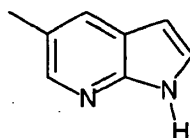
(b)



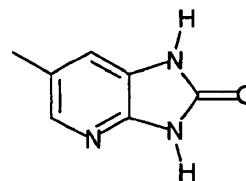
(c)



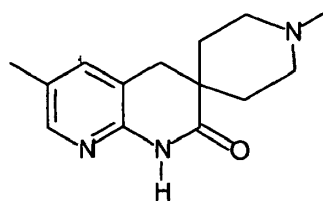
(d)



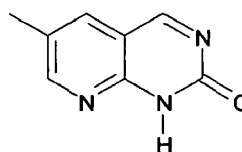
(f)



(i)



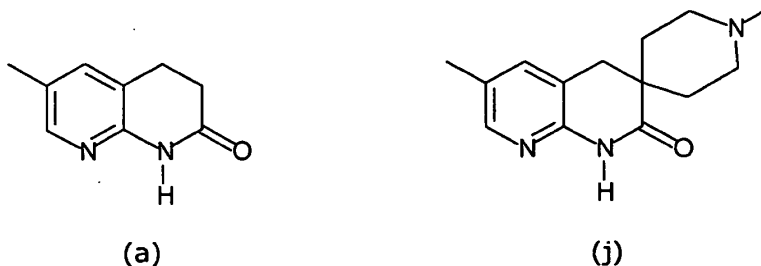
(j)



(k)

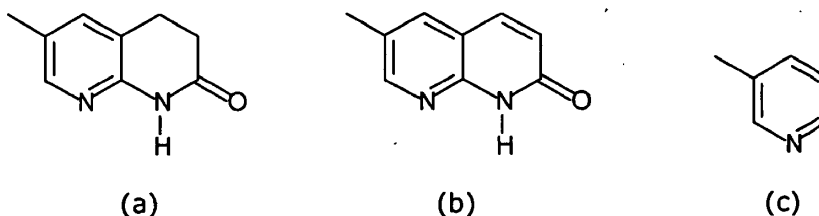
- 15 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5, tales como CO₂R_d (p. ej., CO₂Me), NR_aR_b (p. ej., NH₂), CONR_aR_b (p. ej., CONH₂), NR_cCOR_d (p. ej., NHCOMe) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con F, CO₂R_d (p. ej., -CH₂-CO₂H), CONR_aR_b, OR_d (p. ej., CH₂OH), NR_aR_b (p. ej., -CH₂-N(Me)₂), NR_aCOR_d o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -(CH₂)₂-piperazinil-Me):
- 20

En otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a) o (j):



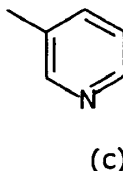
- 5 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5, tales como CO₂R_d (p. ej., CO₂Me), NR_aR_b (p. ej., NH₂), CONR_aR_b (p. ej., CONH₂), NR_cCOR_d (p. ej., NHCOMe) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con F, CO₂R_d (p. ej., -CH₂-CO₂H), CONR_aR_b, OR_e (p. ej., CH₂OH), NR_aR_b (p. ej., -CH₂-N(Me)₂), NR_aCOR_d o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -(CH₂)₂-piperazinil-Me).

En otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a) , (b) o (c):



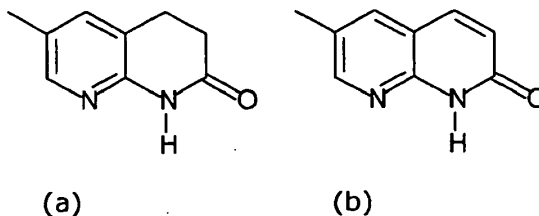
- 10 en donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno o más grupos R5, tales como CO₂R_d (p. ej., CO₂Me), NR_aR_b (p. ej., NH₂), CONR_aR_b (p. ej., CONH₂), NR_cCOR_d (p. ej., NHCOMe) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con F, CO₂R_d, CONR_aR_b, OR_d (p. ej., CH₂OH), NR_aR_b o NR_aCOR_d.

En otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (c):



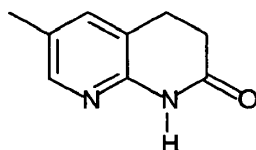
- 15 opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5, tales como NR_aR_b (p. ej., 2-NH₂) o NR_cCOR_d (p. ej., 2-NHCOMe).

Incluso en otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a) o (b):



- 20 opcionalmente además sustituido con uno o más grupos R5, tales como CO₂R_d (p. ej., 3-CO₂Me), CONR_aR_b (p. ej., 3-CONH₂) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con OR_d (p. ej., 3-CH₂OH).

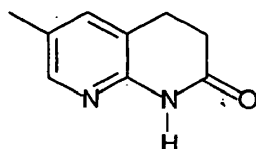
Incluso en otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a):



(a)

opcionalmente además sustituido con uno o más grupos R5, tales como CO₂R_d (p. ej., 3-CO₂Me), CONR_aR_b (p. ej., 3-CONH₂) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con OR_d (p. ej., 3-CH₂OH).

5 Incluso en otra realización, R3 representa un heterociclo de fórmula (a):



(a)

que no tiene otros sustituyentes R5.

En una realización, n representa 1 o 2. En otra realización, n representa 2.

10 En una realización, R_a, R_b y R_c independientemente representan H, alquilo (C₁-C₆) o un grupo NR_aR_b que puede opcionalmente formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆).

En una realización, R_d y R_e independientemente representan H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆).

15 En otra realización, R_d y R_e independientemente representan H, alquilo (C₁-C₆), halo-alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆) o alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆).

En una realización, R_f representa alquilo (C₁-C₆) (p. ej., etilo o propilo), halo-alquilo (C₁-C₆) (p. ej., -CH₂-CF₃) o -alquil (C₁-C₆)-Ar (p. ej., -CH₂-fenilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 20 6-(((1E)-3-Azetidin-1-il-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E1);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E2);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-piperidin-1-ilprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E3);
 6-(((1E)-3-[4-(2-Hidroxi)etil]piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E4);
 6-(((1E)-3-[4-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E5);
 25 6-(((1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxiazetidin-1-il)prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E6);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-(2-fenilpirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E7);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-(4-propilpiperidin-1-il)prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E8);
 6-(((1E)-3-[3-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E9);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxipirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E10);
 30 6-(((1E)-3-[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E11);
 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12);
 6-(((1E)-3-[2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E13);

- 6-(((1E)-3-[4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E14);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(pentiloxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E15);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E16);
- 6-(((1E)-3-[3-(Benciloxi)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E17);
- 5 6-(((1E)-3-[2-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E18);
- 6-(((1E)-3-[3-[(2-Metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E19);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E20);
- 6-(((1E)-3-[3-(((1E)-1-Metil-2-pirimidin-2-iletilideno)amino)oxi]azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E21);
- 10 6-(((1E)-3-[3-(Pentilsulfonil)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E22);
- 5-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-amina (E23);
- N-(5-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-il)acetamida (E24);
- 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (E25);
- 15 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E26);
- 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E27); y
- 20 3-((Hidroximetil)-6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E28);
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.
- En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E29);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E30);
- 25 (E)-6-(3-(3-(3-(Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E31);
- 6-[3-(3-(4-Metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidin-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (E32);
- (E)-6-(3-(3-(5-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E33);
- (E)-6-[3-(2-Metoxietoxi)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E34);
- (E)-6-[3-(3-Metoxipropoxi)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E35);
- 30 (E)-6-[3-(3-Butoxiazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E36);
- (E)-6-[3-(3-Isobutoxiazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E37);
- (E)-6-(3-(3-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E38);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiazol-5-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E39);
- (E)-6-(3-(3-(Furan-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E40);
- 35 (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E41);
- (E)-7-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (E42);
- 40 2-(2-Oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de (E)-etil (E43);

- (E)-3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (E44);
- (E)-3-(3-((Dimetilamino)metil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (E45);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (E46);
- 5 (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E47);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E48);
- 6-(((E)-3-(3-((E)-But-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E49);
- 6-(((E)-3-(3-((Z)-But-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E50);
- 6-(((E)-3-(3-((E)-2-Metilbut-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E51);
- 10 (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E52);
- (E)-6-(3-(3-(4-Bromotiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E53);
- (E)-6-(3-(3-(4-Clorotiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E54);
- 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E55);
- 15 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-trifluoroetoxiimino) etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E56);
- 6-(((E)-3-(3-((Z)-1-(Etoxiimino)etil)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E57);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-3-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E58);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E59);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-7-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E60);
- 20 (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E61);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-iltio)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E62);
- (E)-6-(3-(3-Butoxiazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E63);
- 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(benziloxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E64);
- 25 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E65);
- (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidin-1-il)prop-1-en-1-il)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E66);
- (E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E67);
- 30 (E)-1'-Metil-6-(3-(3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E68);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E69);
- 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E70); y
- 35 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E71);
- o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12) o 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(pentiloxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E15) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 40

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12);

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E29);

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E59);

5 (E)-6-(3-(3-Butoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E63);

(E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidín-1-il)prop-1-en-1-il)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E66);

(E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E67);

10 (E)-1'-Metil-6-(3-(3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E68);

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E69);

6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E70); y

6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E71);

15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Incluso en otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E59); y

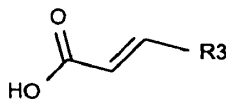
20 (E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E67);

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar por procedimientos conocidos por el químico experimentado para ser aplicables para preparar compuestos químicamente relacionados. Dichos procedimientos utilizan materiales de partida o intermedios que se pueden obtener por procedimientos estándar de química orgánica. Los siguientes procedimientos proporcionan una variedad de rutas no limitativas para la producción de los compuestos de fórmula (I) y sus intermedios utilizados allí. Estos procedimientos constituyen otros aspectos de la invención.

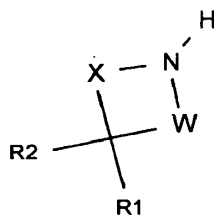
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, que comprende:

30 (a) someter a reacción un compuesto de fórmula (II):



(II)

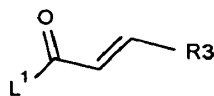
en donde R3 es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde W, X, R1 y R2 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I); o

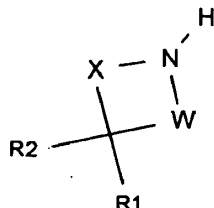
(b) someter a reacción un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

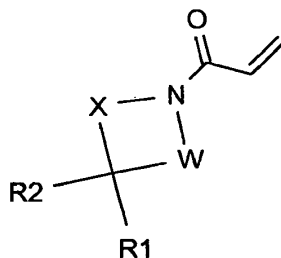
en donde R³ es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno, p. ej., flúor, cloro, bromo o un grupo alcoxi con un compuesto de fórmula (III):

5



en donde W, X, R¹ y R² son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I); o

(c) someter a reacción un compuesto de fórmula (V):



(V)

- 10 en donde W, X, R¹ y R² son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula L²-R³, en donde L² representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno, p. ej., flúor, cloro, bromo o un grupo alcoxi; opcionalmente de allí en más seguido por:

(d) desprotección de un derivado protegido del compuesto (I); y opcionalmente de allí en más seguido por:

(e) interconversión de un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I).

- 15 El procedimiento (a) típicamente comprende el uso de EDC, una base tal como TEA o DIPEA o DMAP, el uso opcional de HOBT, y un disolvente tal como DMF.

El procedimiento (b) típicamente comprende el uso de una base tal como TEA o DIPEA o DMAP, y un disolvente tal como DCM, THF, ACN o DMF.

- 20 El procedimiento (c) típicamente comprende el uso de condiciones de acoplamiento adecuadas conocidas por el experto en la técnica, tal como acoplamiento Heck (Chem. Rev. 2000, 100, 3009), un ejemplo no limitativo comprende el uso de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, una base y un disolvente adecuados.

El procedimiento (d) típicamente comprende cualquier reacción de desprotección adecuada, cuyas condiciones dependerán de la naturaleza del grupo protector. En la mayoría de los casos, dicha reacción de desprotección típicamente comprenderá el uso de un ácido adecuado.

- 25 El procedimiento (e) típicamente comprende procedimientos de interconversión conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ o R² representa hidrógeno pueden convertirse por métodos conocidos por el experto en la técnica en compuestos de fórmula (I) en donde R¹ o R² representa CO₂R_a, COR_a, CONR_aR_b, CH₂OR_c, CH₂NR_aR_b, SO₂NR_aR_b, en donde R_a, R_b y R_c son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

- 30 Si es apropiado, las reacciones previamente descritas en los procedimientos (a), (b), (c), (d) o (e) son seguidas o precedidas por una o más reacciones conocidas por el experto en la técnica y se efectúan en un orden adecuado para lograr las sustituciones de requisito en W, X, R¹, R² y R³ anteriormente definidas para proporcionar otros

compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitativos de dichas reacciones cuyas condiciones se pueden hallar en la bibliografía incluyen:

- protección de funciones reactivas,
 - desprotección de funciones reactivas,
 - 5 halogenación,
 - deshalogenación,
 - desalquilación,
 - alquilación de amina, anilina, alcohol y fenol,
 - reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,
 - 10 reacciones de cicloadición en grupos apropiados,
 - reducción de nitro, ésteres, ciano, aldehídos,
 - reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición,
 - acilación,
 - sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,
 - 15 saponificación/hidrólisis de grupos éster,
 - amidificación o transesterificación de grupos éster,
 - esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,
 - intercambio de halógeno,
 - sustitución nucleófila con amina, tiol o alcohol,
 - 20 aminación reductora,
 - formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,
 - S-oxidación,
 - N-oxidación,
 - salificación.
 - 25 Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V) y L^2-R3 o bien se conocen o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos tales como los descritos en este documento.
- Como se ilustra en los ejemplos expuestos a continuación, los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente en el presente documento poseen valiosas propiedades biológicas. Son particularmente útiles como agentes antibacterianos que tienen un espectro selectivo de actividad in vitro e in vivo contra cepas bacterianas que dependen de FabI y dianas relacionadas. Dichas cepas abarcan *Staphylococcus aureus* incluidas cepas multirresistentes (tales como cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* intermedios de vancomicina (VISA) *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (VRSA)), *Bacillus anthracis*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y además las bacterias tales como *Mycobacterium tuberculosis* que portan enzimas FabI homólogas tales como InhA u otros organismos tales como *Plasmodium falciparum*. En una realización, el compuesto de la invención se usa en el tratamiento de infecciones microbianas de *Staphylococcus aureus* incluidas cepas multirresistentes tales como cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* intermedios de vancomicina (VISA) y *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (VRSA).
- 30
 - 35
 - 40 Los compuestos de fórmula (I) son por lo tanto particularmente adecuados como principios activos de un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para uso en terapia.

Según otro aspecto de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Dichas composiciones farmacéuticas ventajosamente se formulan para administrarse por vía oral, tópica, parenteral, incluidas rutas inyectables, tal como administración intravenosa con dosis individuales adecuadas para el paciente que se ha de tratar.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser sólidas, líquidas o en la forma de un gel/crema y estar presentes en las formas farmacéuticas comúnmente utilizadas en medicina humana, tales como, por ejemplo, comprimidos simples o recubiertos con azúcar, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, ungüentos, cremas, geles; se preparan de acuerdo con los métodos habituales. Los ingredientes activos se pueden incorporar usando excipientes que se utilizan habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, sustancias grasas de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, distintos agentes humectantes, disgregantes o emulsionantes, conservantes. Estas composiciones también se pueden presentar en la forma de un polvo para 15 disolver en forma extemporánea en un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril no pirogénica.

La dosis administrada varía de acuerdo con la afección tratada, el paciente en cuestión, la ruta de administración y el producto contemplado. Puede, por ejemplo, estar comprendida entre 0,01 g y 10 g por día, por ruta oral o por ruta intramuscular o intravenosa en seres humanos.

20 Dichas composiciones son particularmente útiles para tratar infecciones humanas o animales por patógenos microbianos tales como *Staphylococcus aureus* incluidas cepas multirresistentes, *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. intermedius*, *P. multocida*, *B. bronchiseptica*, *M. haemolytica* y *A. pleuropneumoniae*. y también bacterias tales como *Mycobacterium tuberculosis* u otros organismos tales como *Plasmodium falciparum*.

25 Dichas composiciones pueden también ser útiles en mutiterapias, en combinación con otros medicamentos, por ejemplo con antibióticos. Se ha de apreciar que dicha mutiterapia puede comprender típicamente o bien una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), que adicionalmente comprende uno o más de otros medicamentos, tales como antibióticos o coadministración (es decir administración secuencial o simultánea).

30 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió precedentemente para uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió precedentemente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones microbianas.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió precedentemente para uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

35 Ejemplos

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H NMR) se registraron en un instrumento 400 MHz Brüker, y los desplazamientos químicos se informan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano (TMS) estándar interno. Las abreviaturas para RMN son las siguientes: s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuadruplete, m=multiplete, dd=doble de dobletes, dt=doble de tripletes, br=ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN 40 medida en Hertz. CDCl_3 es deuteriocloroformo, $\text{DMSO}-d_6$ es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electropulverización (ESI) en una LCMS Agilent serie 1100. Se emplearon placas de capa delgada de gel de sílice Analtech GF y de gel de sílice E. Merck 60 F-254 para la cromatografía en capas finas. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un cartucho Flashsmart Pack de sílice irregular de 40-60 μm o de sílice esférico de 20-40 μm . La cromatografía 45 preparativa en capa fina se llevó a cabo en gel de sílice Analtech GF 1000 μm 20x20 cm.

Se expone aquí el significado de determinadas abreviaturas. ESI se refiere a ionización por electropulverización, HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alta presión, LCMS se refiere a cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas, M en el contexto de espectrometría de masas se refiere al pico molecular, MS se refiere a espectrómetro de masas, RMN se refiere a resonancia magnética nuclear, pH se refiere a potencial de hidrógeno, TEA se refiere a trietilamina, DIPEA se refiere a N,N-diisopropiletilamina, HOBt se refiere a 1-hidroxibenzotriazol, DCM se refiere a diclorometano, EtOAc se refiere a acetato de etilo, DMF se refiere a N,N-dimetilformamida, EDAC se refiere a hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, DMAP o 4-DMAP se refiere a 4-(dimetilamino)piridina, TLC se refiere a cromatografía en capa fina.

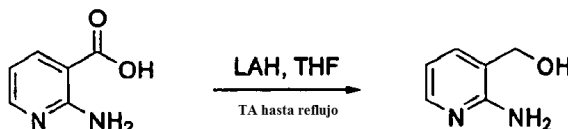
Los materiales de partida se comercializan, a menos que se indique lo contrario.

55

Intermedio 1

Hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (D1)

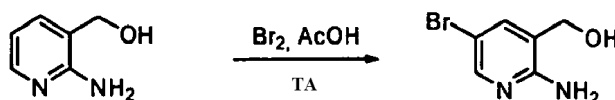
Etapa 1: 2-Amino-3-(hidroximetil)piridina



- 5 Se añadió en porciones hidruro de aluminio y litio (12,4 g, 326,7 mmol) a una suspensión de 2-amino-3-carboxipiridina (30,0 g, 217,2 mmol) en THF (350 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla luego se enfrió hasta 0°C y se hidrolizó por adición sucesiva de agua (18 ml), una disolución de hidróxido sódico (18 ml) y agua (30 ml) nuevamente. La suspensión blanca resultante se filtró en Clarcel® y la torta se lavó con THF (200 ml) y una mezcla de CHCl₃/MeOH (250 ml, 9:1). Después de concentrar hasta sequedad el filtrado, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido amarillo (24,2 g, 90%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 7,84 (d, J = 4Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,64 (br s, NH₂), 4,34 (s, 2H).

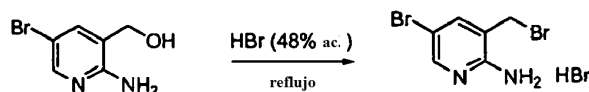
Etapa 2: 2-Amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina



- 15 Se añadió bromo (8,4 ml, 189,4 mmol) gota a gota durante 1 hora a una disolución de 2-amino-3-(hidroximetil)piridina (19,6 g, 157,8 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 1) en ácido acético (350 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante toda la noche. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo se repartió entre una disolución saturada de carbonato de potasio (300 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Después de triturar el residuo en pentano, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido amarillo (27,0 g, 84%).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 7,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,93 (br s, NH₂), 5,29 (br s, OH), 4,31 (s, 2H).

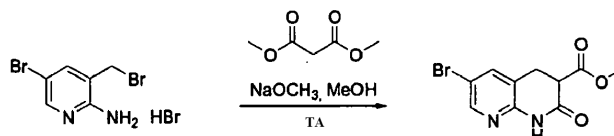
Etapa 3: Hidrobromuro de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina



- 30 Una disolución de 2-amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (27,0 g, 133,0 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 2) en ácido bromhídrico (48% en H₂O, 72 ml) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad (se usó tolueno para convertir en azeótropo el H₂O residual). El producto del título se obtuvo en forma de un sólido pardo (47,0 g, 100%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,1 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Etapa 4: 6-Bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1,8-naftiridina-3-metilcarboxilato

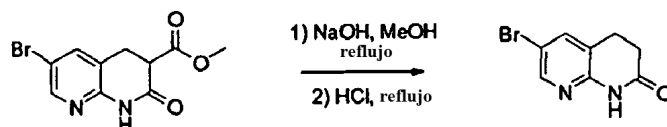


- 35 Se añadió dimetilmalonato (32 ml, 276,7 mmol) a una disolución de metóxido de sodio (25% en metanol, 63 ml, 76,1 mmol) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente. Después de 45 minutos de agitar, se añadió a la mezcla hidrobromuro de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina (24 g, 69,2 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 3) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Finalmente se añadió una gran cantidad

de agua a la mezcla. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó en alto vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido pardo (16,6 g, 84%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 285,0-287,0 ($M+H$)⁺

Etapas 5: 6-Bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona



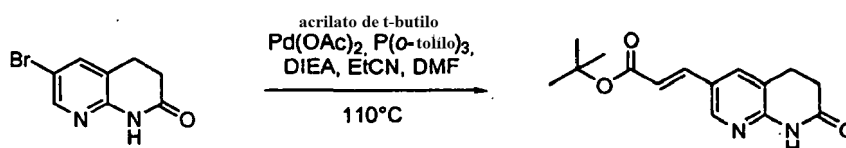
5

Se añadió una disolución de hidróxido sódico (1N, 248 ml) a una suspensión de 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1,8-naftiridin-3-metilcarboxilato (16,6 g, 58,24 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 4) en metanol (620 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió luego a reflujo durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió luego una disolución de ácido clorhídrico (1N, 248 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. Se eliminó el metanol y el residuo se filtró. El precipitado resultante se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (7,7 g, 58%).

10

LCMS (ESI-APCI) m/z 227,0-229,0 ($M+H$)⁺

Etapas 6: (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrilato de terc-butilo

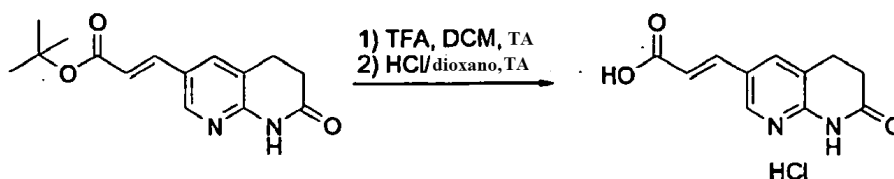


Acrilato de terc-butilo (31,2 ml, 210 mmol), diisopropiletilamina (19,4 ml, 110 mmol) y P(o-tolilo)₃ (3,2 g, 10,5 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (11,9 g, 52,5 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 5) en propionitrilo (83 ml) y dimetilformamida (46 ml). La mezcla resultante se purgó luego con argón antes de la adición de acetato de paladio (1,2 g, 5,2 mmol). La mezcla se purgó con argón nuevamente y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego en Celite®. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se solubilizó en acetato de etilo (200 ml). La disolución resultante se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2) como el eluyente. Después de la trituración con Et₂O/éter de petróleo (1/1), el producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (4,35 g, 40%).

20

25 LCMS (ESI-APCI) m/z 275,0($M+H$)⁺

Etapas 7: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (D1)



Se añadió ácido trifluoroacético (31 ml) a una suspensión de (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrilato de terc-butilo (1,1 g, 3,76 mmol; que se puede preparar como se describe en D1, Etapa 6) en diclorometano (31 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se solubilizó en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4N, 60 ml). Después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (4,5 g, cuantitativo).

30

LCMS (ESI-APCI) m/z 219($M+H$)⁺

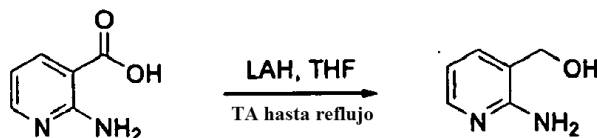
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (br s, OH), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,54 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H). El triplete CH₂ a 2,5 ppm es oculto por DMSO.

35

Intermedio 2

(3-(1'-Metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de E)-etilo (D2)

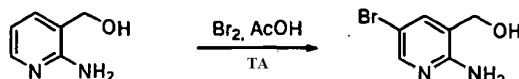
Etapa 1: 2-Amino-3-(hidroximetil)piridina



- 5 Se añadió en porciones una disolución de hidruro de aluminio y litio 2,4M en THF (181 ml g, 434 mmol) a una suspensión de 2-amino-3-carboxipiridina (30,0 g, 217 mmol) en THF (350 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla luego se enfrió hasta 0°C y se hidrolizó por adición sucesiva de agua (18 ml), una disolución 1 M de hidróxido sódico (18 ml) y agua (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó durante una hora, se filtró sobre Celite® y la torta se lavó con THF (400 ml). Después de concentrar hasta sequedad el filtrado, se obtuvo el producto del título en forma de un aceite pardo ligero (25,1 g, 87%, 93,1%).
- 10

LCMS m/z 125,0 (M+H)⁺

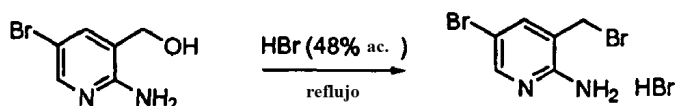
Etapa 2: 2-Amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina



- 15 Se añadió bromo (10,4 ml, 202 mmol) gota a gota durante 1 hora a una disolución de 2-amino-3-(hidroximetil)piridina (25,1 g, 202 mmol) en ácido acético (500 ml) a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. Después de concentrar a sequedad, el residuo se repartió entre Na2CO3 1 M (750 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo una vez más con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Después de triturar el residuo en DCM / heptano y lavar adicionalmente con DCM, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido amarillo ligero (30,0 g, 70%, py 97,3%).
- 20

LCMS m/z 203,0 (M+H)⁺

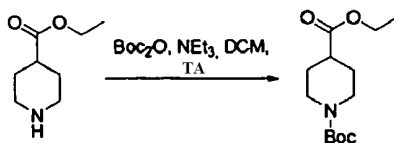
Etapa 3: Hidrobromuro de 2-amino-5-bromo-3-(bromometil)piridina



- 25 Una disolución de 2-amino-5-bromo-3-(hidroximetil)piridina (34,6 g, 170,0 mmol) en ácido bromhídrico (48% en H2O, 93 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el producto precipitado se filtró y se lavó con H2O (100 ml) y se secó. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo ligero (36,1 g, 56%, pi 96,5%).

- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,27 (dd, J = 2 Hz y 6 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H).

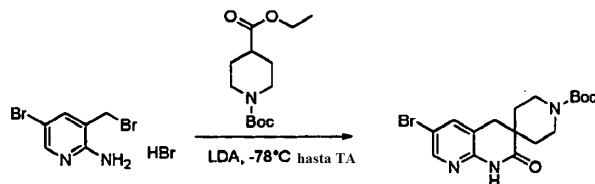
Etapa 4: N-Boc etilisonipecotato



- 35 Boc₂O (15,58 g, 71,4 mmol) y trietilamina (10,85 ml, 78 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de isonipecotato de etilo (10,2 g, 64,9 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (16,1 g, 96%, py >95%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 4,14 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,02 (br, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

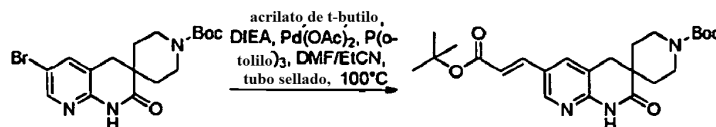
Etapla 5: 6-bromo-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato



- 5 Una disolución de 1,8 M de LDA en THF (1,6 ml, 2,88 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos a una disolución fría (-78°C) de hidrobromuro de 5-bromo-3-(bromometil)piridina-2-amina (1,0 g, 2,88 mmol) en THF seco (10 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. En un matraz separado, se añadió gota a gota una disolución 1,8 M de LDA en THF (4,81 ml, 8,65 mmol) durante 30 minutos a una disolución fría de N-Boc etilisonipecotato (2,23 g, 8,65 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos.
- 10 La sal de litio de N-Boc etilisonipecotato se añadió luego con cánula gota a gota durante 30 minutos a la sal de litio de 5-bromo-3-(bromometil)piridina-2-amina. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se añadió acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con EtOAc. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (257 g, 19%, py 85,7%).
- 15

LC MS m/z 394 (M-H) $^-$

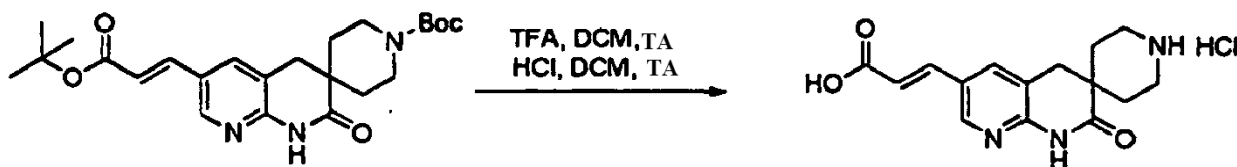
Etapla 6: 6-(3-terc-Butoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de (E)-terc-butilo



- 20 Acrilato de terc-butilo (3,9 ml, 26,8 mmol), diisopropiletilamina (2,46 ml, 14,1 mmol) y $\text{P}(\text{o-tolilo})_3$ (409 mg, 1,34 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de 6-bromo-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,66 g, 6,7 mmol) en propionitrilo (107 ml) y dimetilformamida (40 ml) en un tubo sellado. La mezcla resultante se purgó luego con argón antes de la adición de acetato de paladio (151 mg, 0,673 mmol). La mezcla se purgó con argón nuevamente y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego en Celite[®] y la torta se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se trituró con diclorometano. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido gris ligero (1,83 g, 61%, py 79,9%).
- 25

LCMS m/z 442 (M-H) $^-$

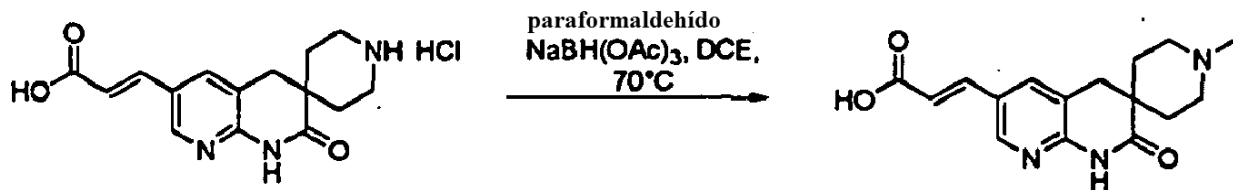
Etapla 7: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico



- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (5,5 ml) a una suspensión de hidrocloruro de ácido (E)-3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico (540 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (5,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano 4N (11 ml). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y trituró con éter dietílico. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (455 g, 109%, py 98,9%).
- 35

LCMS m/z 288 (M+H -HCl) $^+$

Etapa 8: Ácido (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico



Se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro de sodio (671 mg, 3,17 mmol) y paraformaldehído (95 mg, 3,17 mmol) a una suspensión de ácido (E)-3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico (455 mg, 1,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el producto precipitado se filtró y se lavó con H_2O (50 ml) y MeOH (3 x 50 ml), y se secó. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (319 mg, 66%, py 74,1%).

LCMS m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 1

6-[(1E)-3-Azetidin-1-il-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E1)



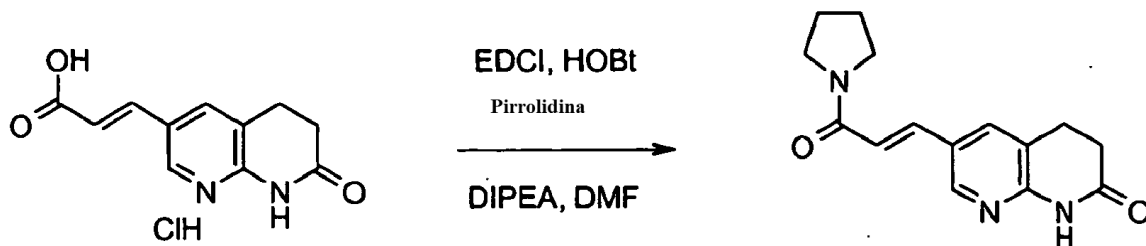
Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (50 mg, 0,20 mmol), se preparó (como en J. Med. Chem. 2003, 46, 9, 1627-1635) a partir de 6-bromo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona descrito en el documento US 4.866.074 (Rorer Pharmaceutical Corp.), DMF (4,8 ml), HOBt (32 mg, 0,23 mmol), DIPEA (78 μl , 0,47 mmol), azetidina (16 μl , 0,23 mmol) y EDAC (45 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó dos veces en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar el compuesto del título (31 mg, 62%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI⁺) m/z 258 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 100%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm): 10,65 (br s, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,23 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H). El otro CH_2 del resto naftiridinona es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 2

6-[(1E)-3-Oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E2)



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (50 mg, 0,20 mmol), DMF (4,8 ml), HOBt (32 mg, 0,23 mmol), DIPEA (78 μl , 0,47 mmol), pirrolidina (20 μl , 0,23 mmol) y EDAC (45 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano y se lavó con agua. La capa

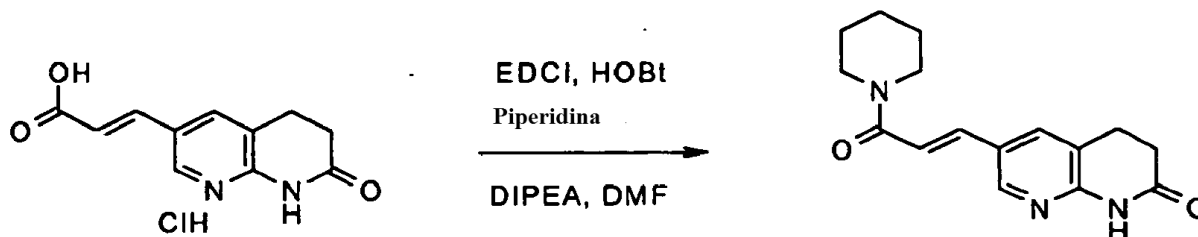
orgánica se concentró a sequedad y el residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar el compuesto del título (33 mg, 62%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI+) m/z 272 ($M+H$)⁺: 100%.

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (qt, J = 6,8 Hz, 2H), 1,81 (qt, J = 6,8 Hz, 2H). El otro CH₂ del resto naftiridinona es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 3

6-[(1E)-3-Oxo-3-piperidin-1-ilprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona(E3)



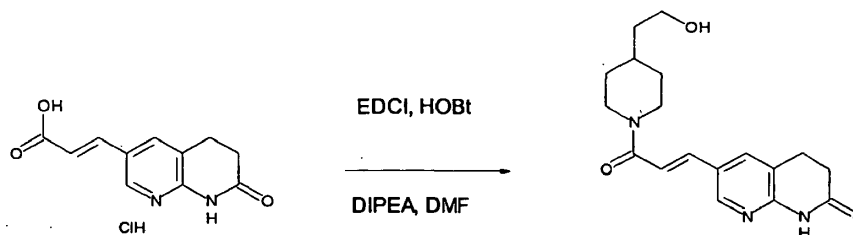
- 10 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (50 mg, 0,20 mmol), DMF (4,8 ml), HOBT (32 mg, 0,23 mmol), DIPEA (78 μ l, 0,47 mmol), piperidina (23 μ l, 0,23 mmol) y EDAC (45 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar el compuesto del título (39 mg, 69%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI+) m/z 286 ($M+H$)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,39-8,31 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 4H). El otro CH₂ del resto naftiridinona es ocultado por la señal de DMSO.

20 Ejemplo 4

6-[(1E)-3-[4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E4)



- 25 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (50 mg, 0,20 mmol), DMF (4,8 ml), HOBT (32 mg, 0,23 mmol), DIPEA (78 μ l, 0,47 mmol), 4-piperidinaetanol (30 mg, 0,23 mmol) y EDAC (45 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró en MeOH, se filtró, se lavó con MeOH y éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (35 mg, 55%) en forma de un sólido blanco.

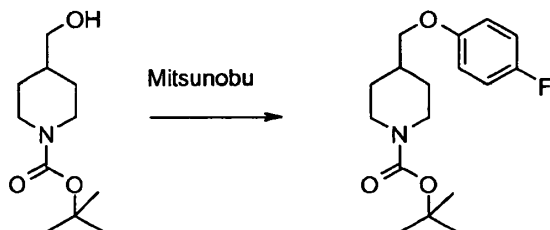
LCMS (ESI+) m/z 330 ($M+H$)⁺: 100%. Dos picos debido a su protonación durante el análisis.

- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,38 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,69-2,57 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 3H), 1,37 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,12-0,93 (m, 2H). El otro CH₂ es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 5

6-[(1E)-3-[[4-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E5)

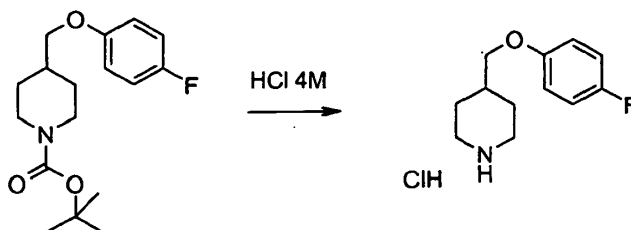
Etapas 1: 4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 4-Fluorofenol (0,52 g, 4,64 mmol) y trifetilfosfina (1,22 g, 4,64 mmol) se añadieron a una disolución de N-boc-piperidina-4-metanol (500 mg, 2,32 mmol) en THF anhidro (12 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (670 µl, 3,69 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con NaOH 0,2N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 95/5) para dar el compuesto del título (538 mg, 75%) en forma de un aceite amarillo.

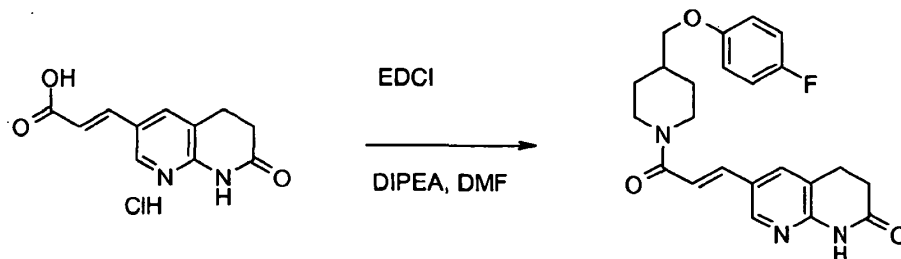
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,17-7,02 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83-2,60 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,04 (m, 2H).

Etapas 2: Hidrocloruro de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina



- 15 A una disolución enfriada de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (538 mg, 1,74 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en diclorometano (11,5 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (8,5 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (416 mg, 97%) en forma de un sólido blanco.
- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 9,12-8,88 (m, 1H), 8,80-8,56 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 7,01-6,86 (m, 2H), 3,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,58-1,37 (m, 2H).

Etapas 3: 6-[(1E)-3-[[4-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 25 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloruro de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina (34 mg, 0,14 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) y EDCI (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/NH₃ 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido amarillo pálido.
- 30 Este sólido se trituró en acetona, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (22 mg, 45%) en forma de un sólido blanco.

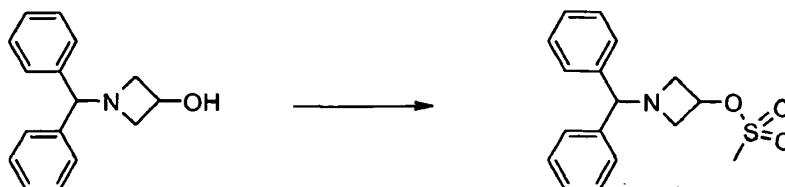
LCMS (ESI+) m/z 410 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,40-8,25 (m, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,44 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,02-6,85 (m, 2H), 4,60-4,25 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,34-1,05 (m, 2H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

5 Ejemplo 6

6-[(1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxiazetidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E6)

Etapla 1: Metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo



10 Se cargó un matraz de 100 ml con 1-difenilmetilazetidin-3-ol (1,5 g, 6,27 mmol) y piridina (15 ml). La disolución se enfrió hasta -20 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,73 ml, 9,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y luego se dejó 3 días a 4 °C. La disolución se vertió en hielo y el precipitado resultante se filtró, se lavó 3 veces con H₂O y 3 veces con pentano. El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,92 g, 96%) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,44-7,03 (m, 10H), 5,16-4,96 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 3,61-3,21 (m, 4H), 3,18 (s, 3H).

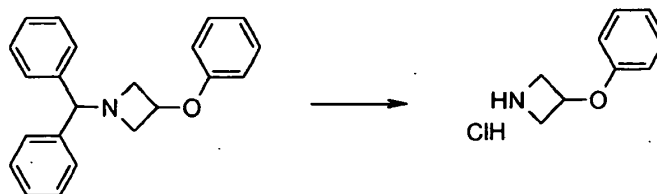
Etapla 2: 1-(Difenilmetil)-3-fenoxiazetidina



20 A una disolución enfriada de fenol (149 mg, 1,58 mmol) en DMF (3,9 ml), se le añadió NaH (60% en aceite, 95 mg, 2,37 mmol) en porciones, y la suspensión se agitó a 0 °C durante 15 min. Metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo (500 mg, 1,58 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) se añadió luego, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano/EtOAc 98/2 a 95/5) para dar el compuesto del título (332 mg, 67%) en forma de un sólido amarillo ligero.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,49-7,34 (m, 3H), 7,32-7,07 (m, 9H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 4,88-4,75 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H).

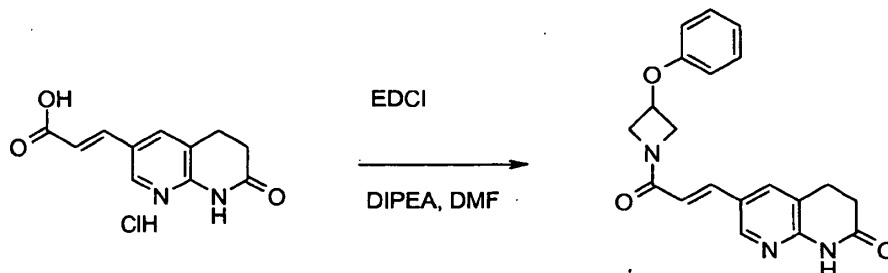
Etapla 3: Hidrocloruro de 3-fenoxiazetidina



30 Un matraz de 50 ml se cargó con 1-(difenilmetil)-3-fenoxiazetidina (328 mg, 1,04 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) y 1,2-dicloroetano (4,6 ml). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (164 µl, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió MeOH (4,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto bruto se trituró en pentano para dar el compuesto del título (204 mg, cuantitativo) en forma de cristales amarillos pálidos. Este producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 9,70-9,38 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,08-6,93 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 5,13-4,98 (m, 1H), 4,51-4,29 (m, 2H), 4,04-3,80 (m, 2H).

Etapla 4: 6-[(1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxiazetidín-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



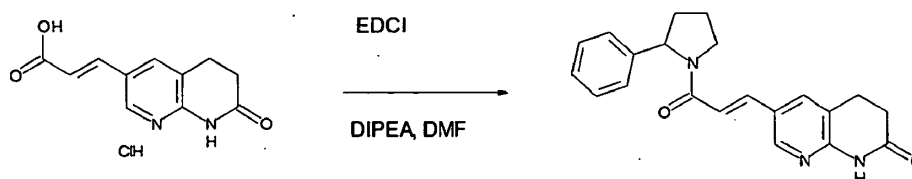
Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloreuro de 3-fenoxiazetidina (26 mg, 0,14 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 3), DIPEA (48 μ l, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ NH_3 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituroó en acetona, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (15 mg, 36%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI+) m/z 350 ($M+H$)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,66 (br s, 1H), 8,37-8,29 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,76 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,14-5,03 (m, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H). El otro CH_2 ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 7

6-[(1E)-3-Oxo-3-(2-fenilpirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E7)



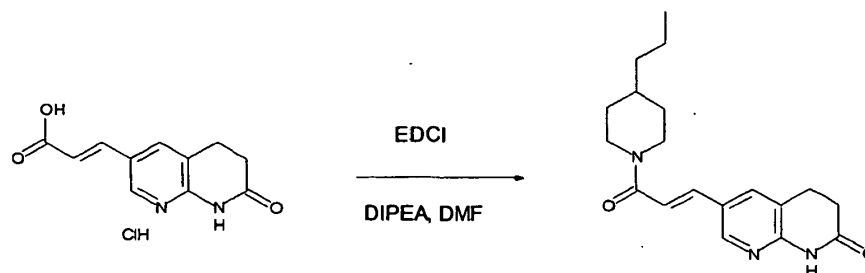
Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), 2-fenilpirrolidina (21 mg, 0,14 mmol), DIPEA (48 μ l, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La LC/MS demostró la presencia del compuesto diana y ningún material de partida después de 24 h. El residuo se purificó sobre TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ NH_3 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituroó en acetona, se filtró, se lavó con acetona y se secó para dar el compuesto del título (7 mg, 17%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI+) m/z 348 ($M+H$)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,73-10,49 (m, 1H), 8,41-8,35 (m, 0,5H), 8,19-8,05 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 0,5H), 7,48-7,00 (m, 6,5H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 0,5H), 5,46-5,09 (m, 1H), 4,05-3,55 (m, 2H), 2,99-2,77 (m, 2H), 2,01-1,61 (m, 4H). El otro CH_2 es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 8

6-[(1E)-3-Oxo-3-(4-propilpiperidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E8);



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), 4-4-N-propilpiperidina (18 mg, 0,14 mmol), DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. La LC/MS demostró la presencia del compuesto diana y ningún material de partida después de 24 h. El residuo se purificó sobre TLC preparativa (eluyente: diclorometano/NH₃ 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido blanco. Este sólido se trituroó en acetona, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico para dar el compuesto del título (15 mg, 38%) en forma de un sólido blanco.

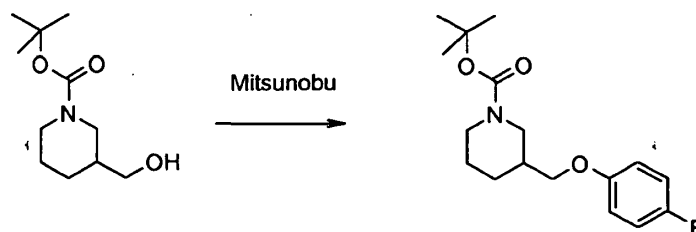
LCMS (ESI+) m/z 328 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,40-8,27 (m, 1H), 8,14-8,02 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,55-4,15 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 1H), 1,39-1,11 (m, 4H), 1,07-0,91 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Los 2 CH₂ ausentes están ocultos por la señal de DMSO.

Ejemplo 9

6-[(1E)-3-[[3-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E9)

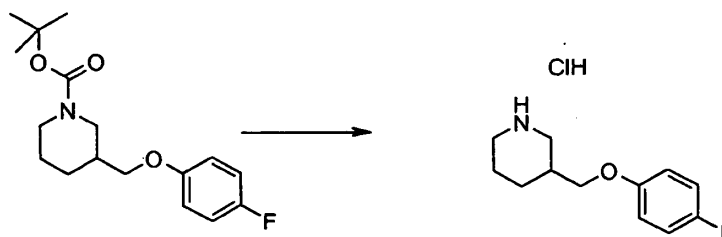
Etapas 1: 3-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



4-Fluorofenol (520 mg, 4,64 mmol) y trietilfosfina (1,22 g, 4,64 mmol) se añadieron a una disolución de N-boc-piperidina-3-metanol (500 mg, 2,32 mmol) en THF anhidro (12 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (673 µl, 3,71 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con NaOH 0,2N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 95/5) para dar el compuesto del título (300 mg, 42%) en forma de un aceite amarillo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,18-7,03 (m, 2H), 7,01-6,87 (m, 2H), 4,09-3,55 (m, 4H), 3,02-2,76 (m, 1H), 1,95-1,52 (m, 3H), 1,49-1,19 (m, 12H).

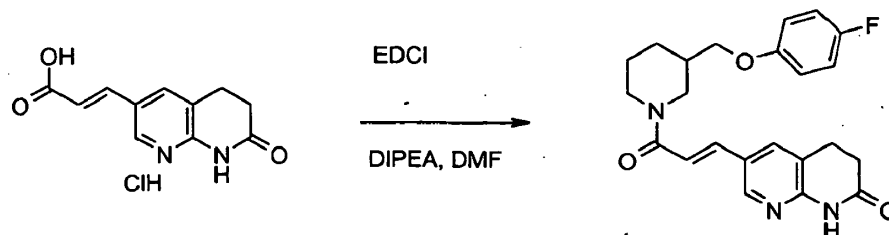
Etapas 2: Hidrocloreto de 3-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina



A una disolución enfriada de 3-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,03 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en diclorometano (6,8 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (5,0 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (267 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco.

El producto se usó en la etapa siguiente sin análisis adicional.

Etapa 3: 6-[(1E)-3-[[3-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloreuro de 3-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina (35 mg, 0,14 mmol); que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) y EDCI (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/NH₃ 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituró en metanol, se filtró, se lavó con metanol y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (23 mg, 47%) en forma de un sólido blanco.

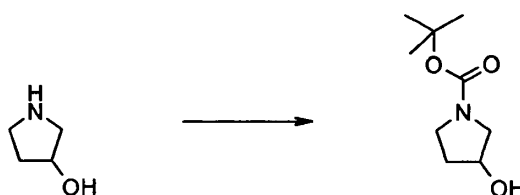
LCMS (ESI+) m/z 410 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,38-8,22 (m, 1H), 8,15-7,87 (m, 1H), 7,53-6,84 (m, 6H), 4,60-3,95 (m, 2H), 3,95-3,73 (m, 2H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,00-1,58 (m, 3H), 1,56-1,26 (m, 2H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 10

6-[(1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxipirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E10);

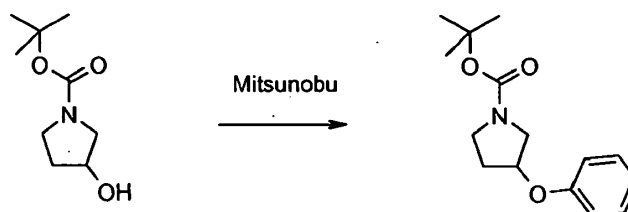
Etapa 1: 3-Hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de 3-pirrolidinol (1,82 g, 20,87 mmol) y trietilamina (6,4 ml, 45,92 mmol) en diclorometano (104 ml) se le añadió butildicarbonato de di-terc-butilo (5,01 g, 22,96 mmol) en porciones a 5 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1N, disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (3,78 g, 97%) en forma de un aceite anaranjado oscuro.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 4,95-4,84 (m, 1H), 4,30-4,13 (m, 1H), 3,35-3,01 (m, 4H), 1,92-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

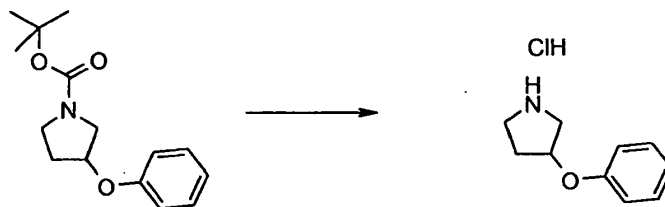
Etapa 2: 3-fenoxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Fenol (503 mg, 5,34 mmol) y trifetilfosfina (1,40 g, 5,34 mmol) se añadieron a una disolución de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en THF anhidro (13 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (775 µl, 4,27 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con NaOH 0,2N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 9/1) para dar el compuesto del título (175 mg, 25%) en forma de un aceite amarillo.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 7,37-7,21 (m, 2H), 7,03-6,85 (m, 3H), 5,08-4,92 (m, 1H), 3,60-3,32 (m, 4H), 2,19-1,93 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 9H).

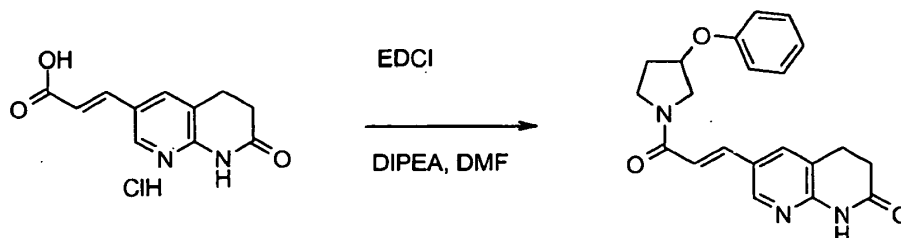
Etapla 3: Hidrocloruro de 3-fenoxipirrolidina



- 5 A una disolución enfriada de 3-fenoxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (172 mg, 0,65 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en diclorometano (4,3 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (3,2 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (135 mg, cuantitativo) en forma de un aceite anaranjado.

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,77-9,58 (m, 1H), 9,57-9,38 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 3H), 5,18-5,09 (m, 1H), 3,59-3,07 (m, 4H), 2,27-2,03 (m, 2H).

Etapla 4: 6-[(1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxipirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 15 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloruro de 3-fenoxipirrolidina (28 mg, 0,14 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 3), DIPEA (48 μl , 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ NH_3 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se trituró en metanol, se filtró, se lavó con metanol, acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (30 mg, 68%) en forma de un sólido blanco.

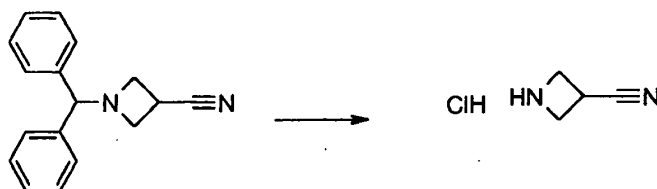
20 LCMS (ESI+) m/z 364 ($M+H$) $^+$: 100%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,74-10,61 (m, 1H), 8,42-8,29 (m, 1H), 8,14-8,00 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 7,11-6,81 (m, 4H), 5,22-5,02 (m, 1H), 4,03-3,47 (m, 4H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,37-1,99 (m, 2H). El otro CH_2 ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 11

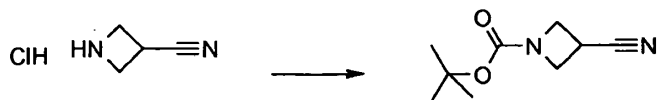
- 25 6-[(1E)-3-[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E11)

Etapla 1: Hidrocloruro de azetidina-3-carbonitrilo



- 30 A un matraz de 50 ml cargado con 1-benzhidrilazetano-3-carbonitrilo (500 mg, 2,01 mmol) y 1,2-dicloroetano (8,9 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (285 μl , 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (8,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla bruta se trituró en pentano para dar un sólido oscuro (250 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

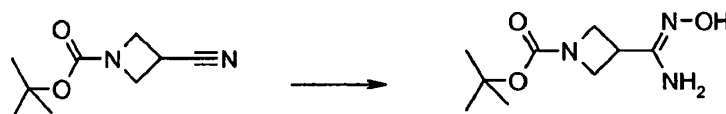
Etapa 2: 3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de hidrocloreuro de azetidina-3-carbonitrilo (250 mg, 2,01 mmol teórica; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) y trietilamina (1,12 ml, 8,04 mmol) en diclorometano (10,2 ml) se le añadió butildicarbonato de di-terc-butilo (482 mg, 2,21 mmol) en porciones a 5 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 0,5N y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla bruta se purificó sobre cromatografía en columna (eluyente: Pentano / EtOAc 95/5 a 4/1) para dar el compuesto del título (190 mg, 52%) en forma de un aceite claro.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 4,29-4,05 (m, 4H), 3,48-3,29 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

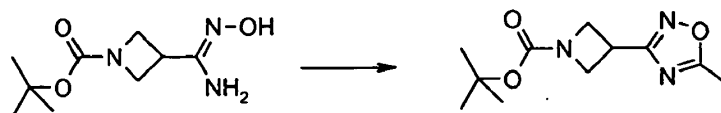
Etapa 3: 3-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un vial de 16 ml, 3-cianoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 1,04 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2), se disolvió en etanol (2,9 ml), luego se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (101 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (247 µl, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h, se enfrió y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en forma de un sólido blanco (170 mg, 76%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,10 (s, 1H), 5,54-5,43 (br s, 2H), 4,00-3,78 (m, 4H), 3,23-3,08 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Etapa 4: 3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un vial de 16 ml, 3-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,74 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3), se disolvió en acetonitrilo (7,4 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añadieron DIPEA (387 µl, 2,22 mmol) y cloruro de acetilo (105 µl, 1,48 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se calentó hasta 80 °C durante toda la noche, se enfrió y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recogió en o-xileno (8,4 ml) y se calentó hasta 150 °C durante 2 h y se concentró. La mezcla bruta se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 7/3) para dar el compuesto del título (97 mg, 55%) en forma de un aceite.

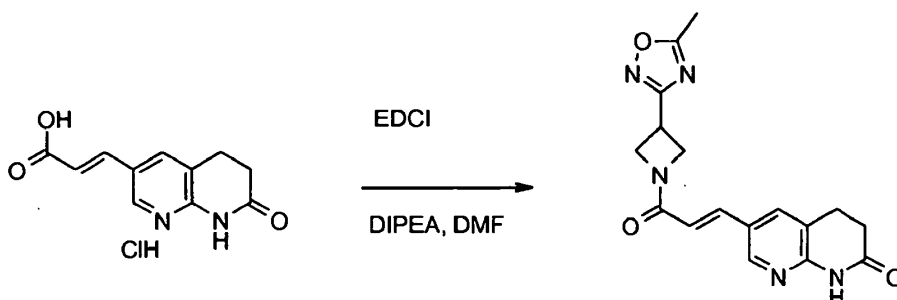
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 4,30-4,13 (m, 2H), 4,03-3,84 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 5: Hidrocloreuro de 3-azetidina-3-il-5-metil-1,2,4-oxadiazol



A una disolución enfriada 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (97 mg, 0,41 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 4) en diclorometano, se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (2,0 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (101 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. El producto se usó en la etapa siguiente sin análisis adicional.

Etapa 6: 6-((1E)-3-[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloreto de 3-azetidin-3-il-5-metil-1,2,4-oxadiazol (25 mg, 0,14 mmol); que se puede preparar como se describe en la Etapa 5), DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/NH₃ 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró en acetona y éter dietílico, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (23 mg, 56%) en forma de un sólido blanco.

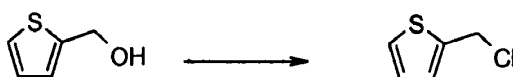
LCMS (ESI+) m/z 340 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,67 (br s, 1H), 8,41-8,30 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,48-4,25 (m, 2H), 4,16-3,95 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 12

6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12)

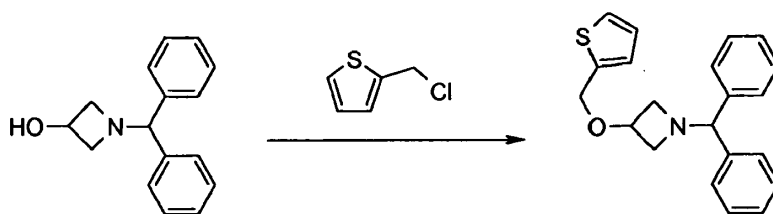
Etapa 1: 2-(Clorometil)tiofeno



En un matraz de 15 ml, se disolvió tiofeno-2-metanol (332 µl, 3,50 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de tionilo (305 µl, 4,20 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla bruta se concentró a presión reducida para dar un aceite oscuro (480 mg, cuantitativo). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 7,36-7,30 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,82 (s, 2H).

Etapa 2: 1-(Difenilmetil)-3-(2-tienilmetoxi)azetidina

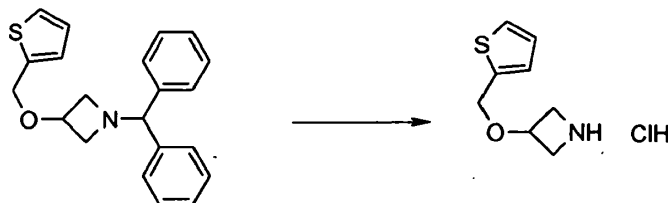


A una disolución de 1-difenilmetilazetidin-3-ol (359 mg, 1,5 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite, 66 mg, 1,65 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h a 0 °C, luego se trató con 2-(clorometil)tiofeno (464 mg, 3,5 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) disuelto en DMF (2 ml).

La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió ácido acético (2 gotas) y la mezcla se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano / EtOAc 9/1 a 7/3) para dar el producto (204 mg, 41%) en forma de un aceite anaranjado.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,50-7,46 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H).

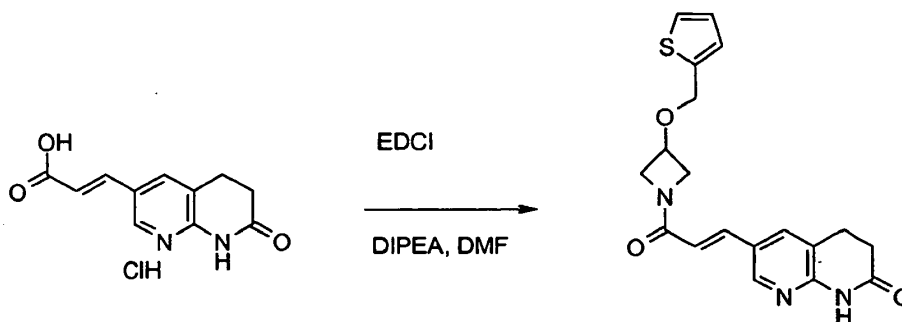
Etapa 3: Hidrocloruro de 3-(2-tienilmetoxi)azetidina



Un matraz de 50 ml se cargó con 1-(difenilmetil)-3-(2-tienilmetoxi)azetidina (204 mg, 0,61 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) y 1,2-dicloroetano (2,7 ml). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (86 μ l, 0,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (2,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla bruta se trituró en pentano para dar una cera oscura (140 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,21-8,85 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H).

Etapa 4: 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloruro de 3-(2-tienilmetoxi)azetidina (29 mg, 0,14 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 3), DIPEA (48 μ l, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ NH_3 7N en MeOH, 2,5%) para dar un sólido pardo. Este sólido se trituró en acetona y éter dietílico, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (8 mg, 18%) en forma de un sólido pardo pálido.

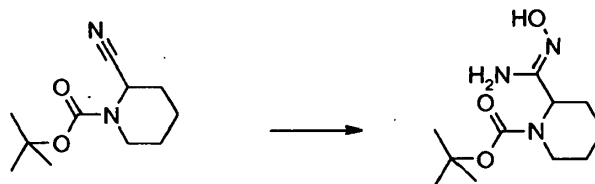
LCMS (ESI+) m/z 370 ($M+H$) $^+$: 100%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,66 (br s, 1H), 8,39-8,30 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H). El otro CH_2 ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 13

6-((1E)-3-[2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E13)

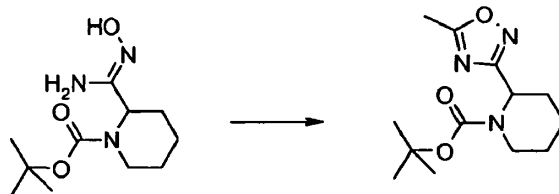
Etapa 1: 2-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]piperidina-1-carboxilato terc-butilo



En un vial de 16 ml, se disolvió N-boc-2-cianopiperidina (500 mg, 2,38 mmol) en etanol (6,7 ml), luego se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (231 mg, 3,33 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h, se enfrió y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido blanco (550 mg, 95%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 5,19 (br s, 2H), 4,71-4,57 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,07-2,89 (m, 1H), 2,11-1,89 (m, 1H), 1,62-1,36 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).

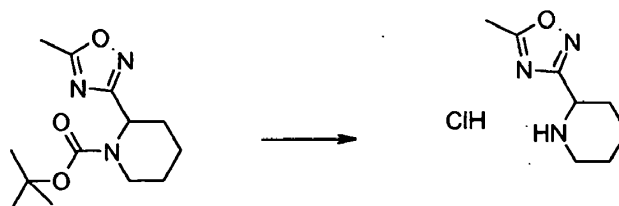
Etapla 2: 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 En un vial de 16 ml, se disolvió 2-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,62 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1), se disolvió en acetonitrilo (6,2 ml) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadieron DIPEA (324 μl , 1,86 mmol) y cloruro de acetilo (88 μl , 1,24 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se calentó hasta 100 °C durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se recogió en o-xileno (7 ml) y se calentó hasta 150 °C durante 3 h, luego se concentró. La mezcla bruta se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano/EtOAc 7/3) para dar el producto (55 mg, 33%) en forma de un aceite amarillo.

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 5,38-5,26 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,99-2,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 11H).

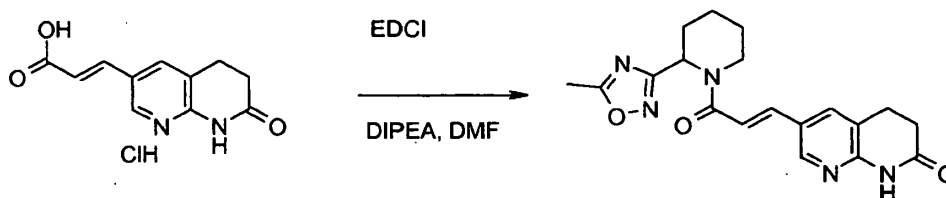
Etapla 3: Hidrocloruro de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina



- 20 A una disolución enfriada de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,21 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en diclorometano (1,7 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (1,3 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (47 mg, cuantitativo) en forma de un polvo blanco.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,58-9,09 (m, 2H), 4,73-4,52 (m, 1H), 3,17-2,94 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,88-1,51 (m, 5H).

25 Etapla 4: 6-[(1E)-3-[2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



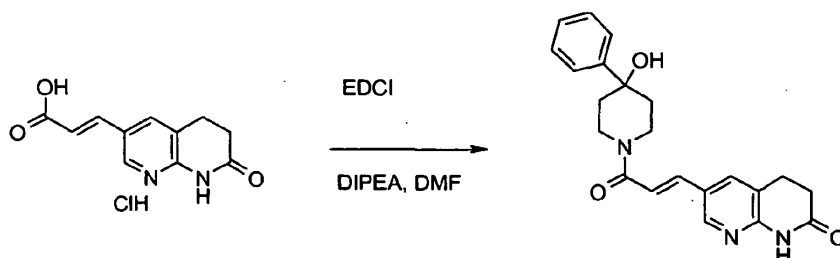
- 30 Se cargó sucesivamente un matraz con vial de 16 ml con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), hidrocloruro de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidina (29 mg, 0,14 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 3), DIPEA (48 μl , 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ NH_3 7N en MeOH, 2,5%) para dar un aceite. Este aceite se recogió en acetona, éter dietílico y se concentró. La cera resultante se disolvió finalmente en diclorometano, se concentró y se secó para dar el compuesto del título (15 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo.

LCMS (ESI+) m/z 368 ($M+H$) $^+$: 100%.

35 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,65 (br s, 1H), 8,44-8,29 (m, 1H), 8,17-8,02 (m, 1H), 7,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,97-5,77 (m, 1H), 4,57-4,23 (m, 1H), 3,26-3,04 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,12 (m, 1H), 1,97-1,09 (m, 5H). El otro CH_2 ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 14

6-((1E)-3-[4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E14)



5 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilico (30 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml), 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (25 mg, 0,14 mmol), DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) y EDAC (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró en acetona y éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico, y luego se secó para dar el compuesto del título (18,5 mg, 41%) en forma de un sólido blanco.

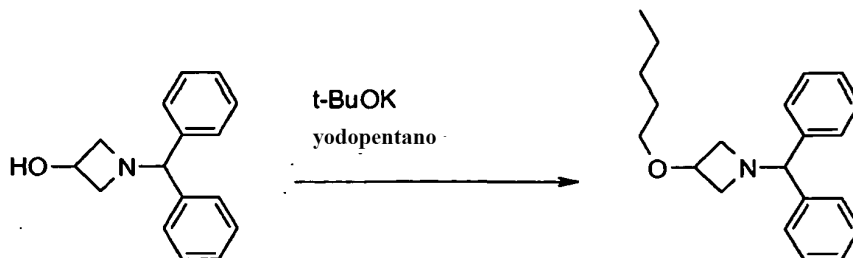
10 LCMS (ESI+) m/z 378 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,39-8,30 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,40-7,16 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 4,52-4,11 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 1,98-1,56 (m, 4H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 15

15 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(pentiloxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E15)

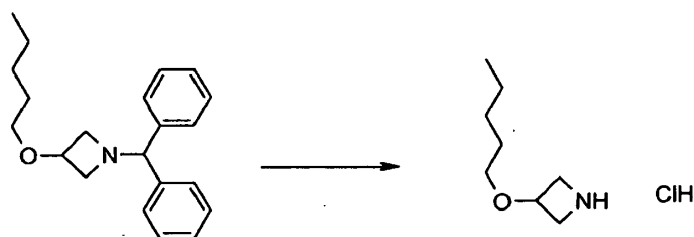
Etapas 1: 1-(Difenilmetil)-3-(pentiloxi)azetidina



20 Una disolución de 1-difenilmetilazetidín-3-ol (300 mg, 1,25 mmol) en THF (4,5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió t-BuOK (1M en THF, 3,75 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1-yodopentano (816 µl, 6,25 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 95/5) para dar el compuesto del título (267 mg, 69%) en forma de un aceite claro.

25 LCMS (ESI+) m/z 310 (M+H)⁺: 100%.

Etapas 2: 1-(Difenilmetil)-3-(pentiloxi)azetidina

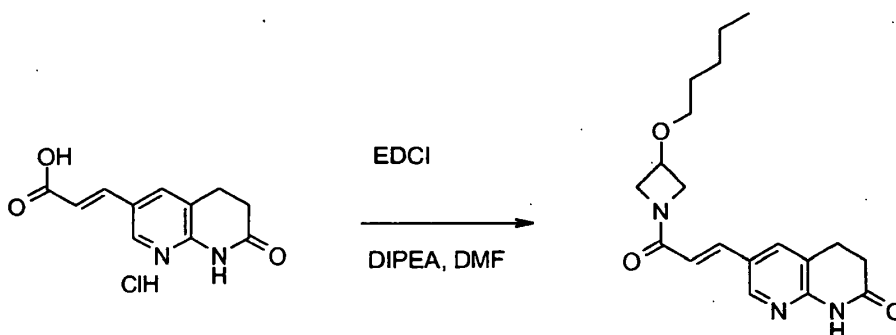


Un matraz de 25 ml se cargó con 1-(difenilmetil)-3-(pentiloxi)azetidina (267 mg, 0,86 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) y 1,2-dicloroetano (3,8 ml). Se añadió clorofornio de 1-cloroetil (123 µl, 1,13

mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (3,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla bruta se trituró en pentano para dar un aceite oscuro (145 mg, 94%) que se usó sin purificación adicional.

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,29-8,80 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 1H), 4,19-4,01 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 4H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas 3: 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(pentiloxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 10 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrócloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (40 mg, 0,16 mmol), DMF (3,8 ml), 1-(difenilmetil)-3-(pentiloxi)azetidina (34 mg, 0,19 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (63 μl , 0,38 mmol) y EDAC (36 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 9/1) para dar un sólido beis. Este sólido se trituró en acetona para dar el compuesto del título (5 mg, 9%) en forma de un sólido blanco.

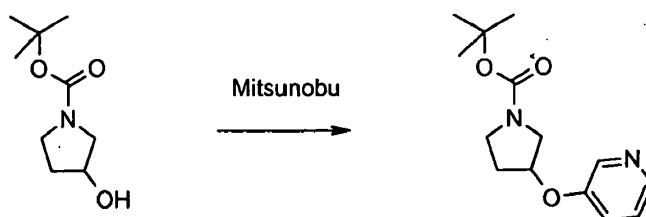
- 15 LCMS (ESI+) m/z 344 (M+H) $^+$: 85%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,67 (br s, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 4H), 0,92-0,77 (m, 3H). Los dos CH_2 ausentes son ocultos por la señal de DMSO y el pico de agua.

- 20 Ejemplo 16

6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E16)

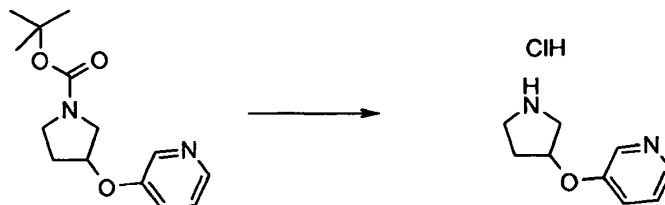
Etapas 1: 3-(Piridin-3-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 A una disolución de -hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol) en THF anhidro (13 ml) bajo nitrógeno se le añadieron 3-hidroxipiridina (508 mg, 5,34 mmol) y trifenilfosfina (1,40 g, 5,34 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (775 μl , 4,27 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con NaOH 0,2N, se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano/acetona 9/1 a 7/3) para dar el compuesto del título (606 mg, 86%) como una cera.

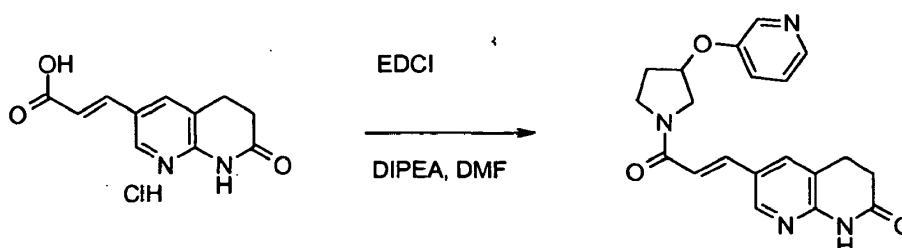
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 8,35-8,23 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,48-7,25 (m, 2H), 5,16-4,99 (m, 1H), 3,64-3,31 (m, 4H), 2,27-1,95 (m, 2H), 1,49-1,28 (m, 9H). El producto deseado se contamina con algo del residuo de DEAD hidrogenado.

Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(pirrolidin-3-iloxi)piridina



A una disolución de 3-(piridin-3-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,27 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en diclorometano (15 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (11,1 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (263 mg, 58%) en forma de una cera amarilla. LCMS (ESI+) m/z 165 (M+H)⁺: 100%.

Etapa 3: 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (40 mg, 0,16 mmol), DMF (3,8 ml), hidrocloruro de 3-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (64 mg, 0,32 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (63 µl, 0,38 mmol) y HATU (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre la columna de cromatografía (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar un sólido beis. Este sólido se trituró en acetona y éter dietílico, se filtró, se lavó con acetona y éter dietílico, luego se secó para dar el compuesto del título (7,3 mg, 13%) en forma de un sólido beis.

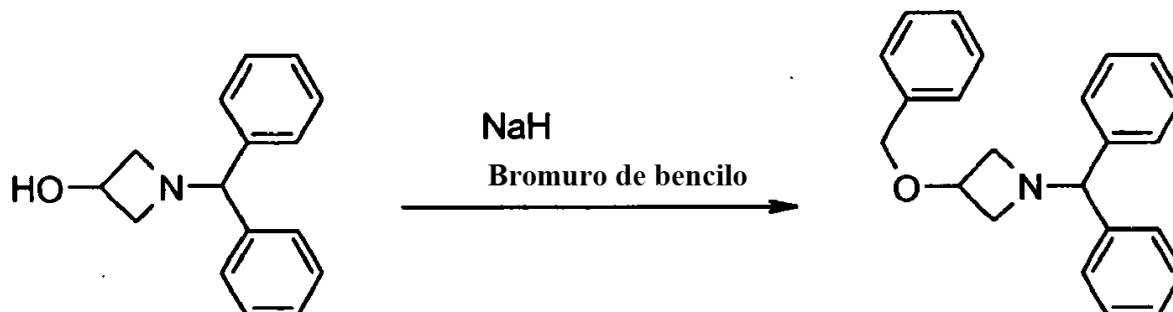
LCMS (ESI+) m/z 365 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,71-10,62 (m, 1H), 8,40-8,28 (m, 2H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,08-6,91 (m, 1H), 5,29-5,11 (m, 1H), 4,03-3,61 (m, 3,5 H), 3,55-3,41 (m, 0,5H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,33-2,03 (m, 2H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 17

6-((1E)-3-[3-(Benciloxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E17)

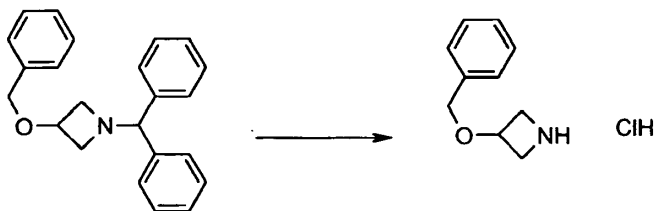
Etapa 1: 3-(Benciloxi)-1-(difenilmetil)azetidina



A una disolución de 1-difenilmetilazetidín-3-ol (300 mg, 1,3 mmol) en DMF (2,6 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite, 56 mg, 1,4 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h a 0 °C, luego se trató con bromuro de bencilo (236 µl, 2,0 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió ácido acético (20 gotas) y la mezcla se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano / EtOAc 95/5 a 70/30) para dar el producto (104 mg, 24%) en forma de un aceite anaranjado.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 7,47-7,12 (m, 15H), 4,40 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H).

Etapla 2: Hidrocloruro de 3-(benciloxi)azetidina

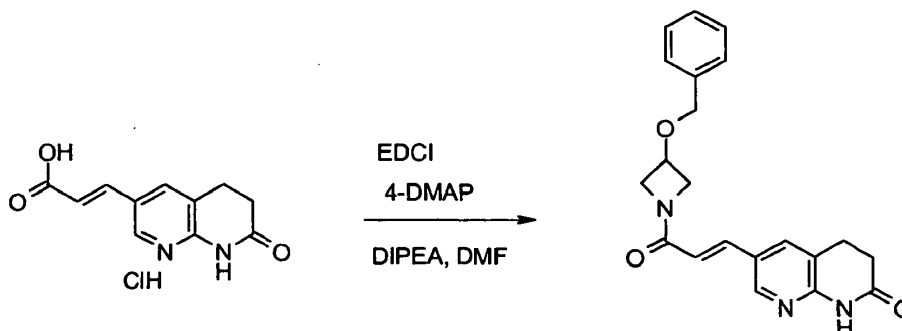


- 5 Un vial de 16 ml se cargó con 3-(benciloxi)-1-(difenilmetil)azetidina (103 mg, 0,31 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) y 1,2-dicloroetano (1,4 ml). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (45 μl , 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (1,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano/ NH_3 7N en MeOH, 98/2) para dar el compuesto del título (57 mg, 92%).

LCMS (ESI+) m/z 164 ($\text{M}+\text{H}^+$ (-HCl)): 100%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 7,40-7,23 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 4,34-4,21 (m, 1H), 3,57-3,24 (m, 4H).

Etapla 3: 6-((1E)-3-[3-(Benciloxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 15 Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,24 mmol), DMF (5,8 ml), hidrocloruro de 3-(benciloxi) azetidina (58 mg, 0,29 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (96 μl , 0,58 mmol), DMAP (2,4 mg, 0,02 mmol) y EDAC (56 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por precipitación en MeOH/ H_2O y después se trituró en acetona/éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido beis (33 mg, 38%).

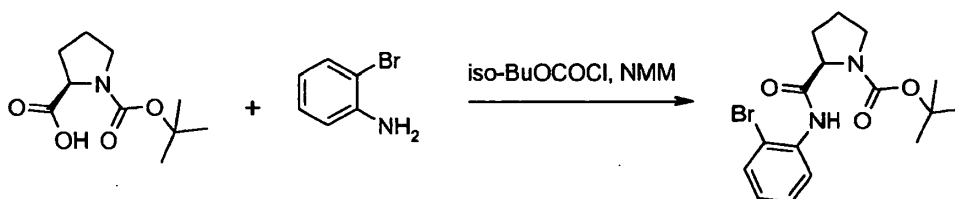
LC-MS (ESI+) m/z 364 ($\text{M}+\text{H}^+$): 100%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,66 (br s, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,46-7,26 (m, 6H), 6,71 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,53-4,35 (m, 4H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H). El otro CH_2 ausente es ocultado por la señal de DMSO.

25 Ejemplo 18

6-((1E)-3-[2-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E18)

Etapla 1: (2R)-2-[[2-(Bromofenil)amino]carbonil] pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

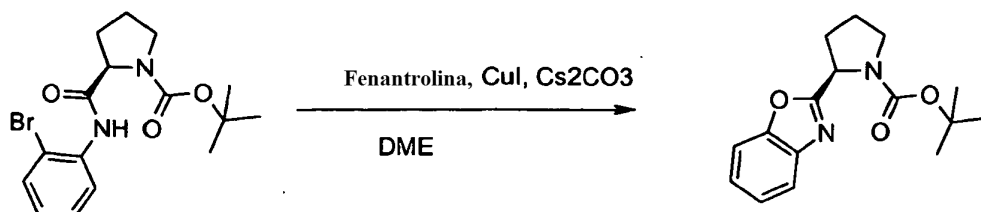


- 30 En un matraz de 500 ml, se disolvió N-Boc-D-Prolina (300 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (35 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió N-metilmorfolina (153 μl , 1,39 mmol) seguida de adición gota a gota de cloroformiato

de iso-butilo (180 μ l, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se disolvió 2-bromoanilina (1,31 ml, 1,39 mmol) en diclorometano (5 ml), luego se añadió rápidamente al ácido activado a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche de 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano/EtOAc, 50/50 a 0/100 luego EtOAc/MeOH 80/20) para dar el producto (394 mg, 77%) en forma de un aceite amarillo. Este producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI+) m/z 369 (M)⁺: 7%.

Etapa 2: (2R)-2-(1,3-Benzoxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

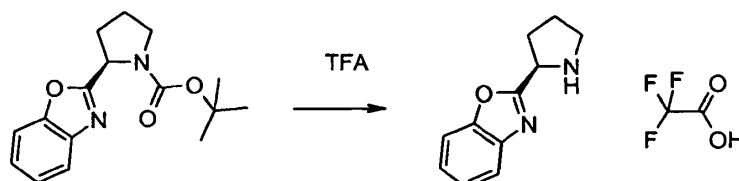


En un matraz de 25 ml, (2R)-2-[(2-bromofenil)amino]carbonilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (194 mg, 0,53 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1), se disolvió en DME (4 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadieron CuI (6 mg, 0,03 mmol), Cs_2CO_3 (261 mg, 0,80 mmol) y 1,10-fenantrolina (26 mg, 0,14 mmol), luego la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró sobre Celite para eliminar el residuo cuproso. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre TLC preparativa (Pentano/EtOAc, 85/15 a 50/50) para dar el compuesto del título (88 mg, 58%) en forma de un sólido.

LCMS (ESI+) m/z 289 (M +H)⁺: 9%.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 7,78-7,62 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,60-4,34 (m, 2H), 2,42-1,80 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

Etapa 3: Trifluoroacetato de 2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol

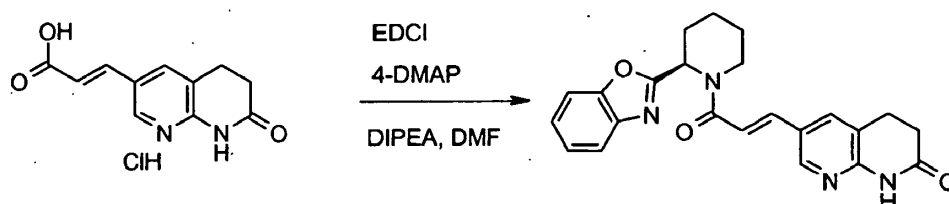


En un matraz de 16 ml, se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a una mezcla de (2R)-2-(1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 0,31 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2), disuelta en diclorometano (4 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI+) m/z 189 (M +H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 10,20-9,80 (m, 1H), 9,70-9,30 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 5,17-5,05 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H).

Etapa 4: 6-[(1E)-3-[2-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,24 mmol), DMF (5,8 ml), trifluoroacetato de 2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol (0,31 mmol teoría; que se preparó como se describe en la Etapa 3), DIPEA (96 μ l, 0,58 mmol), DMAP (2,4 mg, 0,02 mmol) y EDCI (56 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se

concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/ MeOH, 95/5) y cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/MeOH, 98/2) para dar el compuesto del título (12 mg, 13%) en forma de un sólido blanco.

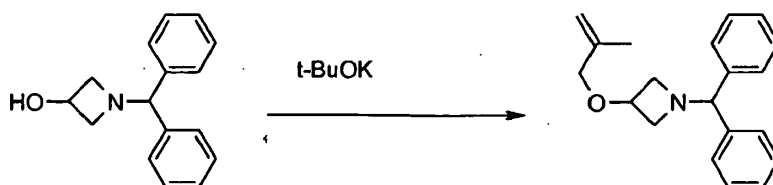
LC-MS (ESI+) m/z 389 (M+H)⁺: 100%.

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,71-10,51 (m, 1H), 8,45-8,18 (m, 1H), 8,12-7,78 (m, 1H), 7,75-7,54 (m, 2H), 7,47-7,26 (m, 3H), 7,12-6,92 (m, 1H), 5,83-5,71 (m, 0,2H), 5,31-5,16 (m, 0,8H), 4,04-3,56 (m, 2H), 3,04-2,74 (m, 4H), 2,16-1,94 (m, 2H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 19

6-[(1E)-3-{3-[(2-Metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidín-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E19)

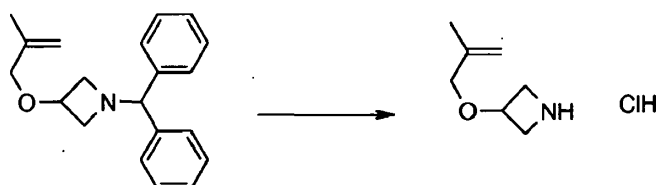
- 10 Etapa 1: 1-(Difenilmetil)-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidina



- 15 Una disolución de 1-difenilmetilazetidín-3-ol (239 mg, 1,0 mmol) en THF (3,6 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió t-BuOK (1M en THF, 3,6 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 3-bromo-2-metil-1-propeno (504 µl, 5,0 mmol) y la disolución se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (276 mg, 94%) en forma de un aceite amarillo.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 7,50-7,07 (m, 10H), 4,89 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

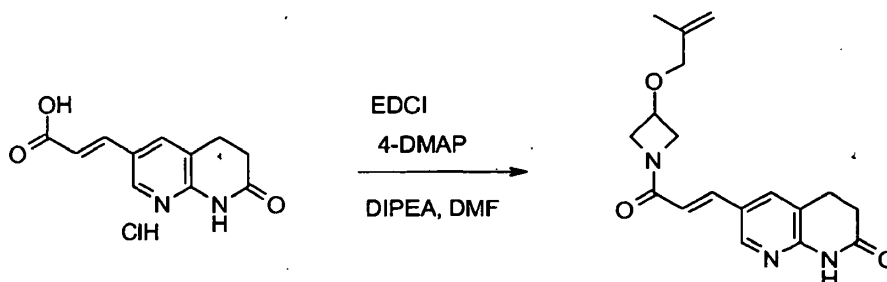
- 20 Etapa 2: Hidrocloruro de 3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidina



- 25 Un matraz de 16 ml se cargó con 1-(difenilmetil)-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidina (276 mg, 0,94 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) y 1,2-dicloroetano (4,1 ml). Se añadió clorofornio de 1-cloroetilo (135 µl, 1,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (4,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró en pentano para dar el producto final (192 mg, cuantitativo) en forma de un aceite pardo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 9,37-8,88 (m, 2H), 4,92 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,88-3,72 (m, 4H), 1,67 (s, 3H).

- 30 Etapa 3: 6-[(1E)-3-{3-[(2-Metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidín-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,24 mmol), DMF (5,8 ml), hidrocloruro de 3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidina (78 mg,

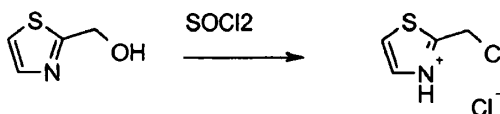
0,48 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 2), DIPEA (119 μ l, 0,72 mmol), DMAP (2,4 mg, 0,02 mmol) y EDAC (56 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se precipitó en metanol/agua y luego se filtró. El sólido resultante se disolvió en cloroformo y se lavó con agua para dar un sólido beis. Este sólido se trituroó en éter dietílico para dar el compuesto del título (13 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI+) m/z 328 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,67 (br s, 1H), 8,41-8,29 (m, 1H), 8,06-7,96 (m, 1H), 7,39 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,88-3,69 (m, 3H), 2,95-2,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 20

10 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E20)

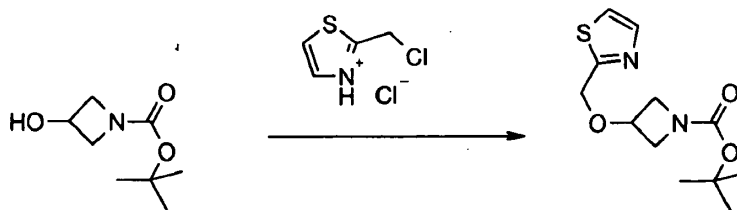
Etapa 1: Cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-3-io



En un matraz de 50 ml, se disolvió tiazol-2-metanol (500 mg, 4,3 mmol) en THF (2,6 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de tionilo (377 μ l, 5,2 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla bruta se concentró a presión reducida para dar un sólido anaranjado (684 mg, 94%).

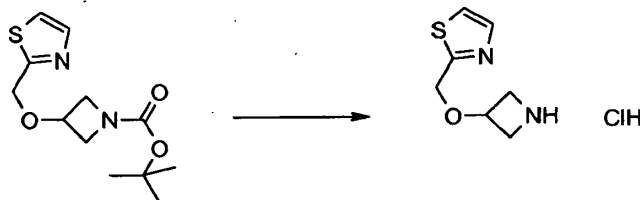
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,88-7,76 (m, 2H), 5,16-5,01 (m, 2H).

Etapa 2: 3-(1,3-Tiazol-2-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de N-Boc-azetidín-3-ol (260 mg, 1,5 mmol) en DMF (3,5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite, 126 mg, 3,15 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 a 0 °C, luego se trató con cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-3-io (510 mg, 3,0 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) disuelto en DMF (1 ml) y DIPEA (1 ml). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua (20 gotas) y la mezcla se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en cromatografía en columna (eluyente: Pentano / EtOAc 90/10 a 50/50) para dar el producto (193 mg, 48%) en forma de un aceite pardo. LCMS (ESI+) m/z 271 (M+H)⁺: 100%.

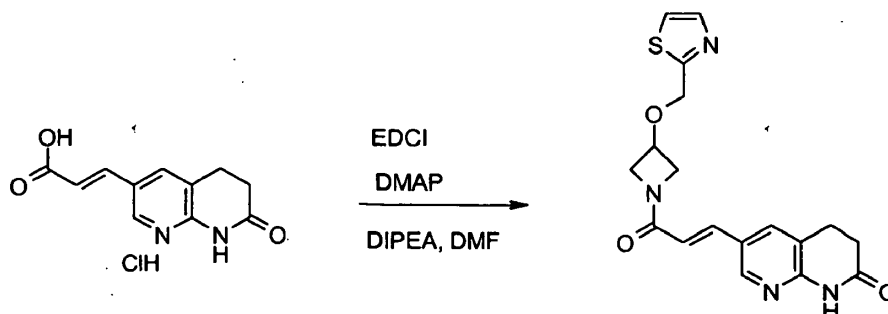
Etapa 3: Hidrocloruro de 2-[(azetidín-3-iloxi)metil]-1,3-tiazol



A una disolución de 3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (193 mg, 0,71 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) disuelta en éter dietílico (2,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl 2N en éter dietílico (7,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, luego se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico, se recogió y se secó para dar el compuesto del título (138 mg, cuantitativo) en forma de un aceite pardo.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 9,40-8,90 (m, 2H), 7,89-7,71 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H).

Etapas 4: 6-((1E)-3-Oxo-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrócloruro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,24 mmol), DMF (5,8 ml), hidrócloruro de 2-[(azetidin-3-iloxi)metil]-1,3-tiazol (99 mg, 0,48 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3), DIPEA (119 µl, 0,72 mmol), DMAP (2,4 mg, 0,02 mmol) y EDCI (56 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se precipitó en metanol/agua y luego se filtró. El sólido resultante se purificó en cromatografía en columna (eluyente: 96/4 diclorometano/MeOH), luego se trituró en pentano y MeOH para dar el compuesto del título (21 mg, 24%) en forma de un sólido blanco.

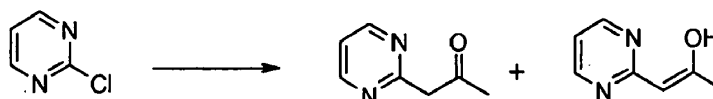
LCMS (ESI+) m/z 371 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,66 (br s, 1H), 8,40-8,29 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,5 Hz, 0,9H), 6,48 (d, J = 16,0 Hz, 0,1H), 4,82 (s, 2H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

Ejemplo 21

6-((1E)-3-[3-(((1E)-1-Metil-2-pirimidin-2-iletidene)amino)oxi]azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E21)

Etapas 1: 1-Pirimidin-2-ilacetona

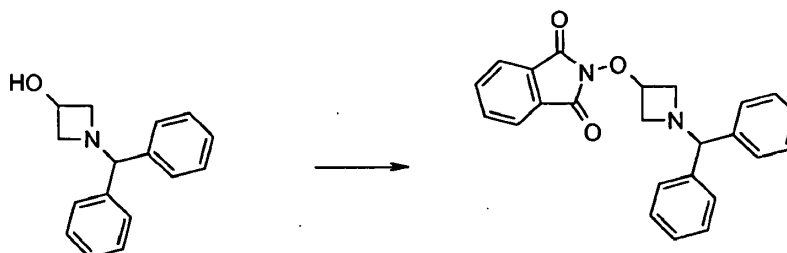


En un matraz de 100 ml, se añadió acetona (1,44 ml, 19,6 mmol) a KH (30% en aceite, 2,89 g, 21,6 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 0,25 h, luego se añadió THF (15 ml) adicional. Se añadió AIBN (74 mg, 0,45 mmol) seguido de 2-cloropirimidina (500 mg, 4,36 mmol) cuidadosamente, y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h. Se añadió HCl 3N hasta alcanzar pH = 6. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/ pentano 20/80 a 80/20) para dar el compuesto del título (247 mg, 42%) en forma de un aceite amarillo (forma ceto/enol 2:1).

LCMS (ESI+) m/z 137 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 13,71-13,67 (m, 0,3H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,60-8,48 (m, 0,8H), 7,21 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 0,4H), 5,57 (br s, 0,4H), 4,13 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 1,2H).

Etapas 2: 2-[[1-(Difenilmetil)azetidin-3-il]oxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



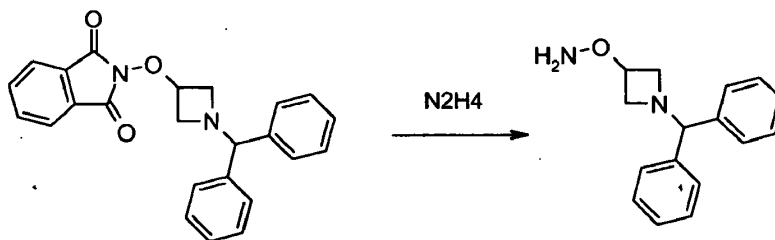
A una disolución de N-benzhidrilazetidin-3-ol (1,0 g, 4,18 mmol) en THF anhidro (66 ml) bajo nitrógeno se le añadieron N-hidroxifthalimida (750 mg, 4,60 mmol) y trifenilfosfina (2,19 g, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (1,52 ml, 8,36 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta

temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano/EtOAc 7/3 a 4/6) para dar el compuesto del título (600 mg, 37%) como una cera.

LCMS (ESI+) m/z 385 (M+H)⁺: 100%.

- 5 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 7,88-7,79 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,20-7,00 (m, 2H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H).

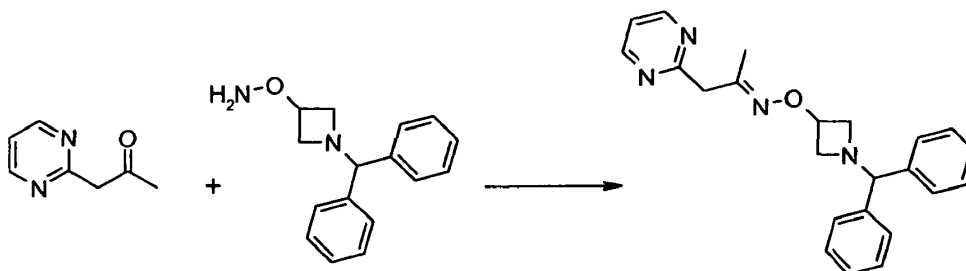
Etapa 3: 3-(Aminooxi)-1-(difenilmetil)azetidina



- 10 A una disolución de 2-[[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]oxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (600 mg, 1,56 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en etanol (13,3 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (100 μ l, 2,06 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en una mezcla de diclorometano/metanol, luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna (eluyente: Diclorometano/ NH₃ 7N en MeOH, 2% a 5%) para dar el compuesto del título (307 mg, 77%) en forma de un aceite claro.

- 15 LCMS (ESI+) m/z 255 (M+H)⁺: 100%.

Etapa 4: (2E)-1-Pirimidin-2-ilacetona O-(1-difenilmetilazetidin-3-il)oxima

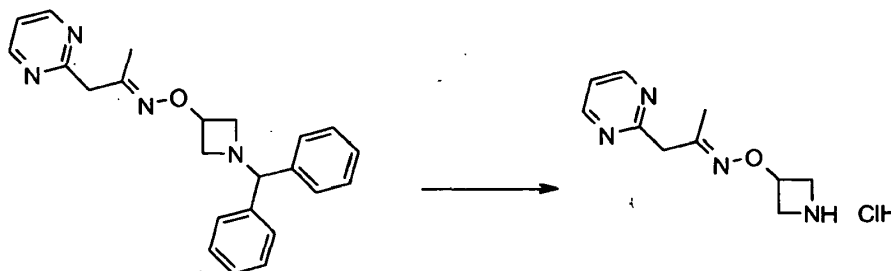


- 20 Una disolución de 1-pirimidin-2-ilacetona (27 mg, 0,2 mmol; que se preparó como se describe en la Etapa 1) y 3-(aminooxi)-1-(difenilmetil)azetidina (51 mg, 0,2 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3) en etanol (2 ml) bajo nitrógeno se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla bruta se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (75 mg, cuantitativo) en forma de un aceite pardo.

LC-MS (ESI+) m/z 373 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm): 8,69 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,26-7,11 (m, 5H), 4,98-4,73 (m, 1H), 4,54-4,30 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,67-3,40 (m, 2H), 3,18-2,91 (m, 2H), 1,91 (s, 3H).

- 25 Etapa 5: Hidrocloruro de (2E)-1-pirimidin-2-ilacetona O-azetidin-3-iloxima

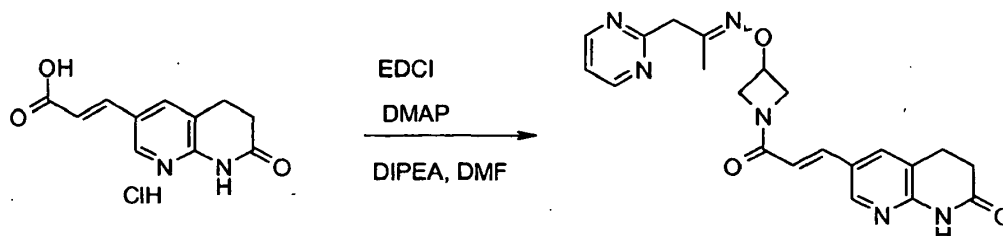


Un matraz de 25 ml se cargó con (2E)-1-pirimidin-2-ilacetona O-(1-difenilmetilazetidin-3-il)oxima (372 mg, 1,0 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 4) y 1,2-dicloroetano (8,8 ml). Se añadió 1-cloroetilcloroformiato (576 μ l, 5,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 h. Después de

enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (8,8 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y la mezcla bruta se trituro en pentano y éter dietílico para dar el compuesto del título (240 mg, 99%) en forma de un sólido oscuro.

LCMS (ESI+) m/z 207 (M+H (-HCl))⁺: 17%.

- 5 Etapa 6: 6-((1E)-3-[3-(((1)-1-Metil-2-pirimidin-2-iletideno]amino)oxi)azetidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 10 Un vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (60 mg, 0,24 mmol), DMF (6 ml), hidrocloreuro de (2E)-1-pirimidin-2-ilacetona O-azetidin-3-iloxima (117 mg, 0,48 mmol); que se puede preparar como se describe en la Etapa 5), DIPEA (160 µl, 0,96 mmol) y DMAP (3 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió EDAC (56 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, luego se concentró a sequedad. La mezcla bruta se purificó en cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/ MeOH, 2% a 6%) luego se trituro en éter dietílico y diclorometano para dar el producto (8 mg, 8%) en forma de un sólido beis.

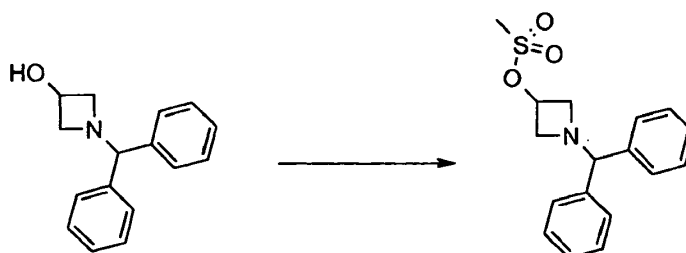
- 15 LCMS (ESI+) m/z 407 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,66 (br s, 1H), 8,82-8,71 (2xd, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,52-7,17 (m, 3H), 6,81-6,65 (2xd, J = 15,9 Hz, 1H), 5,18-4,99 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,04-3,77 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 1,90-1,85 (2xs, 3H). El otro CH₂ ausente es ocultado por la señal de DMSO.

- 20 Ejemplo 22

6-((1E)-3-[3-(Pentilsulfonil)azetidin-1-il]-3-oxoprop-i-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E22)

Etapa 1: Metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidin-3-ilo

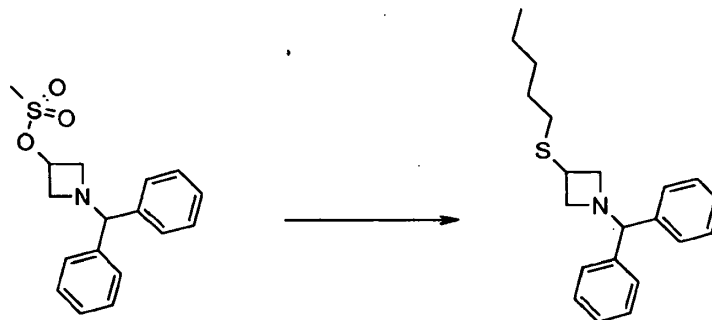


- 25 A una disolución de dibencilazetidin-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en THF (21 ml) a 0 °C, bajo nitrógeno, se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (194 µl, 2,51 mmol) y trietilamina (612 µl, 4,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el producto del título (0,61 g, 92%) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (ESI+) m/z 318 (M+H)⁺: 20%.

- 30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,45-7,14 (m, 10H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,99 (s, 3H).

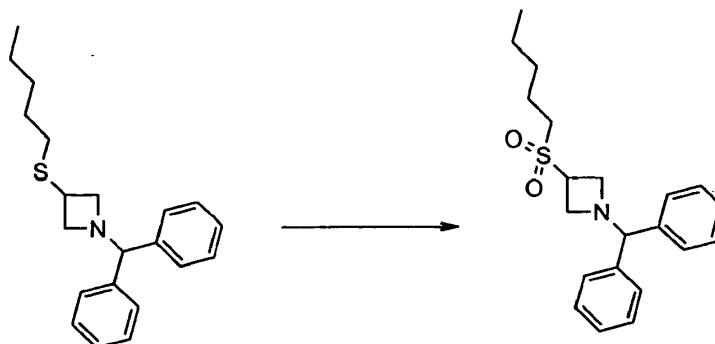
Etapa 2: 1-(Difenilmetil)-3-(pentiltio)azetidina



A una disolución de pentanotiol (248 μ l, 2,0 mmol) en DMSO (2,5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite, 80 mg, 2,0 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h a 0 °C, luego se trató con 1-(difenilmetil)azetidina-3-il metanosulfonato (317 mg, 1,0 mmol; que se puede preparar como se describió en la Etapa 1) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaHCO_3 saturado (5 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó de la acuosa, y la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto (312 mg, 96%) en forma de un aceite amarillo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 7,83-7,69 (m, 10H), 4,39 (br s, 1H), 3,63-3,49 (m, 3H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 4H), 0,93-0,82 (m, 3H).

Etapa 3: 1-(Difenilmetil)-3-(pentilsulfonyl)azetidina

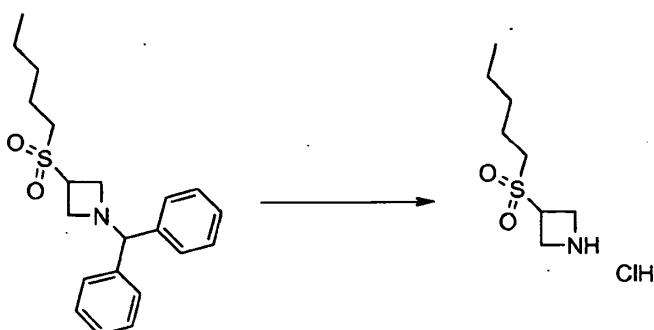


A una disolución de 1-(difenilmetil)-3-(pentiltio)azetidina (228 mg, 0,70 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en metanol (6,3 ml) y agua (6,3 ml) se le añadió H_2SO_4 1N (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió oxona (1,08 g, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución de NaHCO_3 saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las dos capas se separaron y la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó luego en cromatografía en columna (pentano/ EtOAc , 100/0 luego 90/10) para dar el producto del título (75 mg, 30%) en forma de un aceite amarillo pálido. La fracción menos pura (N-óxido) se puede reciclar en condiciones de hidrogenólisis.

LC-MS (ESI+) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 100%.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 7,45-7,15 (m, 10H), 4,51 (s, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 4H), 2,92-2,83 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 4H), 0,93-0,85 (m, 3H).

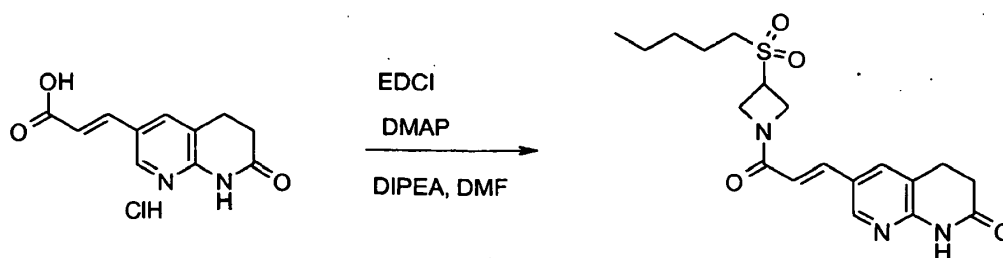
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-(pentilsulfonyl)azetidina



Un matraz de 16 ml se cargó con 1-(difenilmetil)-3-pentilsulfonylazetidina (136 mg, 0,38 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3) y 1,2-dicloroetano (1,7 ml). Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (53 μ l, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (1,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El análisis LCMS demostró una mezcla del producto final y el material de partida. El residuo se disolvió nuevamente en 1,2-dicloroetano y se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (4 eq., 164 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h y toda la noche después de la adición de metanol. No se detectó material de partida por monitoreo TLC, de modo que la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el sólido resultante se trituró en pentano para dar el producto del título (39 mg, 45%) en forma de un aceite anaranjado oscuro.

LCMS (ESI+) m/z 192 (M+H(-HCl))⁺: 100%.

Etapa 5: 6-((1E)-3-[3-(Pentilsulfonyl)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Un matraz con vial de 16 ml se cargó sucesivamente con hidrocloreto de ácido (2E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (40 mg, 0,16 mmol), DMF (3,9 ml), hidrocloreto de 3-(pentilsulfonyl) azetidina (39 mg, 0,17 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 4), DIPEA (106 μ l, 0,64 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y EDAC (36 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: 90/10 DCM/MeOH) luego se trituró en pentano con una gota de acetona para dar el compuesto del título (12 mg, 19%) en forma de un sólido blanco.

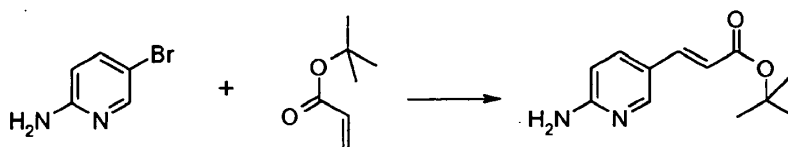
LCMS (ESI+) m/z 392 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 10,68 (br s, 1H), 8,41-8,25 (m, 1H), 8,06-7,76 (m, 1H), 7,50-7,36 (m, 1H), 6,84-5,94 (m, 1H), 4,63-4,03 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 4H), 0,92-0,80 (m, 3H). El otro CH₂ ausente es oculto por la señal de DMSO.

Ejemplo 23

5-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-amina (E23)

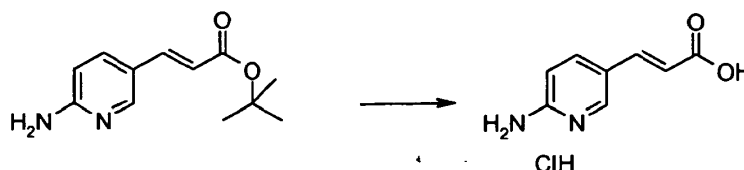
Etapa 1: (2E)-3-(6-Aminopiridin-3-il)acrilato de terc-butilo



A una disolución de 2-amino-5-bromopiridina (300 mg, 1,73 mmol) en DMF (1,5 ml) y propionitrilo (3,5 ml) bajo argón se le añadieron DIPEA (613 μ l, 3,71 mmol), acrilato de terc-butilo (1,02 ml, 7,06 mmol), tri(o-tolil)fosfina (106 mg, 0,35 mmol) y acetato de paladio (39 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 20h, luego se dejó volver a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con EtOAc. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 95/5 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un sólido anaranjado (380 mg, cuantitativo).

LCMS (ESI+) m/z 221 (M+H)⁺: 100%.

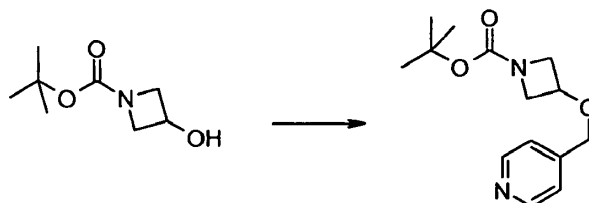
Etapa 2: Hidrocloreto de ácido (2E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico



A una disolución de (2E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilato de terc-butilo (380 mg, 1,73 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en DCM (3,45 ml), bajo argón, se le añadió ácido trifluoroacético (3,45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, luego se añadió HCl 4N en dioxano (6,9 ml). Precipitó un sólido beis en mitad de la adición. Después de concentrar, el sólido se trituró en Et₂O, se filtró, se enjuagó con Et₂O y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido beis (265 mg, 76%).

LCMS (ESI+) m/z 165 (M - (HCl) + H)⁺: 100%.

Etapa 3: 3-(Piridin-4-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

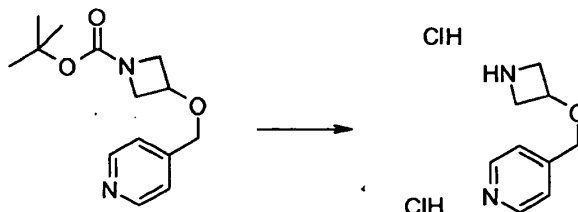


Una disolución de N-Boc-azetidin-3-ol (500 mg, 2,89 mmol) en THF (10 ml) se enfrió hasta 0 °C. se añadió t-BuOK (1M en THF, 11,6 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió luego una disolución de hidrobromuro de 4-bromometilpiridina (2,19 g, 8,67 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada con DIPEA (4 ml, 24 mmol) durante 0,5h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron de la capa acuosa y se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Pentano / EtOAc 1/1 a 7/3) para dar el producto del título (313 mg, 41%) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (ESI+) m/z 265 (M)⁺: 28%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,39-4,25 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

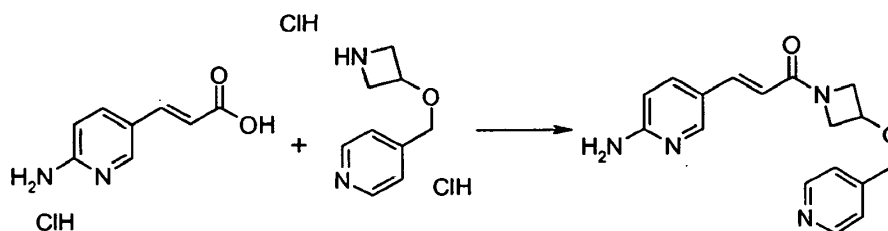
Etapa 4: Dihidrocloruro de 4-[(azetidin-3-iloxi)metil]piridina



A una disolución de 3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (313 mg, 1,18 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3, en éter dietílico (4 ml) a 0° C, se le añadió HCl 2N en éter dietílico (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego la mezcla se filtró. El sólido resultante se enjuagó con éter dietílico y se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (155 mg, 65%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 9,76-9,17 (m, 2H), 8,92-8,84 (m, 2H), 8,01-7,88 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,60-4,46 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,98-3,84 (m, 2H).

Etapa 5: 5-[(1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-amina



A una disolución de hidrocloreuro de ácido (2E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (42 mg, 0,21 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en DMF (5 ml) se le añadieron dihidrocloreuro de 4-[(azetidin-3-iloxi)metil]piridina (50 mg, 0,25 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 4), DIPEA (171 µl, 1,04 mmol), DMAP (2,5 mg, 0,02 mmol) y EDAC (48 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre una disolución de NaHCO₃ al 5% y DCM. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a

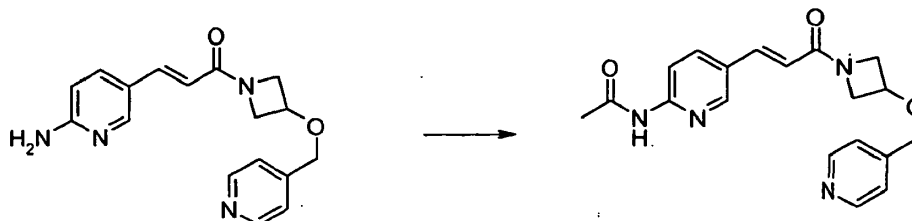
vacío para dar un sólido anaranjado. El producto bruto se purificó sobre TLC preparativa (eluyente: 90/10 DCM/MeOH + 1% NH₄OH) para dar el compuesto del título (21 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS (ESI+) m/z 156 (M/2+H)²⁺: 100%; m/z 311 (M+H)⁺: 25%.

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,55 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,47-6,41 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H)

Ejemplo 24

N-5-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-il)acetamida (E24)



- 10 A una disolución de 5-((1E)-3-oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidin-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-amina (16 mg, 0,05 mmol) y anhídrido acético (6 µl, 0,06 mmol) en THF (2,4 ml) se le añadió NaHCO₃ (5,5 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 40 horas. La LCMS demostró cierto material de partida remanente. Se añadió otra porción de anhídrido acético (6 µl) y NaHCO₃ (5,5 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. Estas adiciones se repitieron dos veces durante 48 h. La mezcla luego se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite. El producto bruto se purificó sobre TLC preparativa (eluyente: 90/10 DCM/MeOH) para dar el compuesto del título (2,3 mg, 12%) en forma de un sólido amarillo pálido.

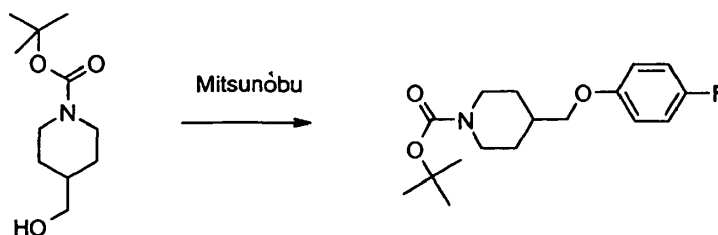
LCMS (ESI+) m/z 177 (M/2+H)²⁺: 100%; m/z 353 (M+H)⁺: 22%.

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,66 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 3H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 2,10 (s, 3H)

Ejemplo 25

- 25 6-[[1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (E25)

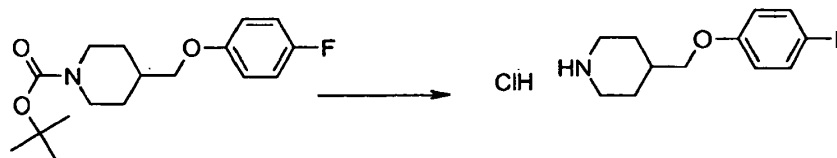
Etapas 1: 4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 30 4-Fluorofenol (520 mg, 4,64 mmol) y trifenilfosfina (1,22 g, 4,64 mmol) se añadieron a una disolución de N-boc-piperidina-4-metanol (500 mg, 2,32 mmol) en THF anhidro (12 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DEAD (670 µl, 3,69 mmol) gota a gota. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con NaOH 0,2N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna (eluyente: pentano / EtOAc 95/5) para dar el compuesto del título (538 mg, 75%) en forma de un aceite amarillo.

- 35 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm): 7,17-7,02 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83-2,60 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,04 (m, 2H).

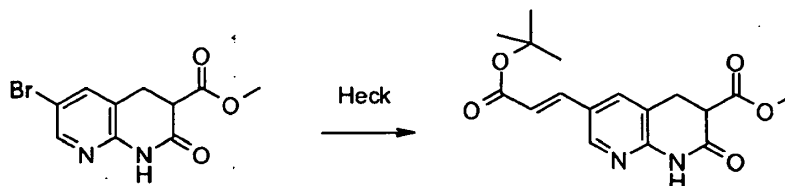
Etapa 2: Hidrocloruro de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina



A una disolución enfriada de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (538 mg, 1,74 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1) en diclorometano (11,5 ml) se le añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (8,5 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (416 mg, 97%) en forma de un sólido blanco.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm): 9,12-8,88 (m, 1H), 8,80-8,56 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 7,01-6,86 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,58-1,37 (m, 2H).

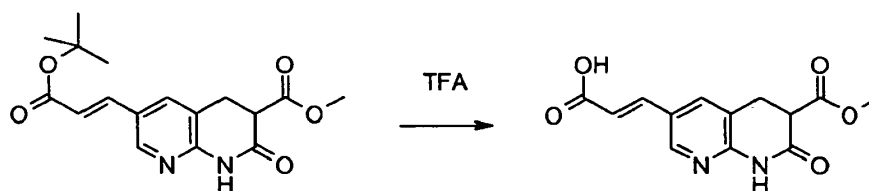
Etapa 3: 6-[(1E)-3-terc-Butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,06 mmol), preparada como en J. Med. Chem. 2003, 46, 9, 1627-1635, en DMF (1 ml) y propionitrilo (3,5 ml) bajo argón, se le añadieron DIPEA (175 μl , 2,271 mmol), acrilato de terc-butilo (615 μl , 4,24 mmol), tri(o-tolil)fosfina (64 mg, 0,21 mmol) y acetato de paladio (48 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. El análisis LCMS demostró cierto material de partida sin reaccionar remanente, de modo que se añadieron 24 mg de acetato de paladio y 64 mg de tri(o-tolil)fosfina. Después de 5 h a 100 $^{\circ}\text{C}$, la reacción se dejó volver a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con metanol. El residuo obtenido después de la concentración se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente DCM/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido anaranjado (115 mg, 32%) contaminado con indicios de óxido de tri(o-tolil)fosfina.

LCMS (ESI+) m/z 333 ($M+H$) $^{+}$: 100%.

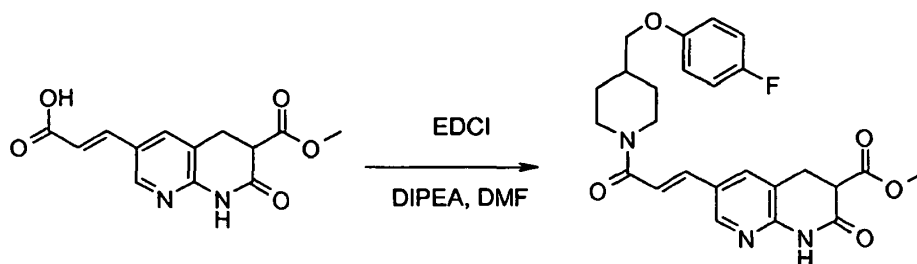
Etapa 4: Ácido (2E)-3-[6-(metoxicarbonil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]acrílico



A una disolución de 6-[(1E)-3-terc-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (115 mg, 0,346 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 3) en DCM (693 μl) a 0 $^{\circ}\text{C}$ bajo argón se le añadió TFA (693 μl). La reacción se dejó volver a temperatura ambiente bajo agitación durante 2 h y luego se concentró a vacío para dar el compuesto del título (103 mg, cuantitativo) en forma de un sólido pardo. El producto se usó sin purificación adicional.

LCMS (ESI+) m/z 277 ($M+H$) $^{+}$: 100%.

Etapa 5: 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo



A una disolución de ácido (2E)-3-[6-(metoxicarbonil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]acrílico (96 mg, 0,35 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 4) en DMF (8 ml) se le añadieron hidrocloreto de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina (102 mg, 0,42 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2), DIPEA (144 µl, 0,83 mmol) 4- DMAP (17 mg, 0,14 mmol) y EDAC (80 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/MeOH de 100/0 a 80/20) para dar un primer sólido que se purificó nuevamente sobre TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 95/5) para dar el compuesto del título (15 mg, 8%) en forma de un sólido blanco.

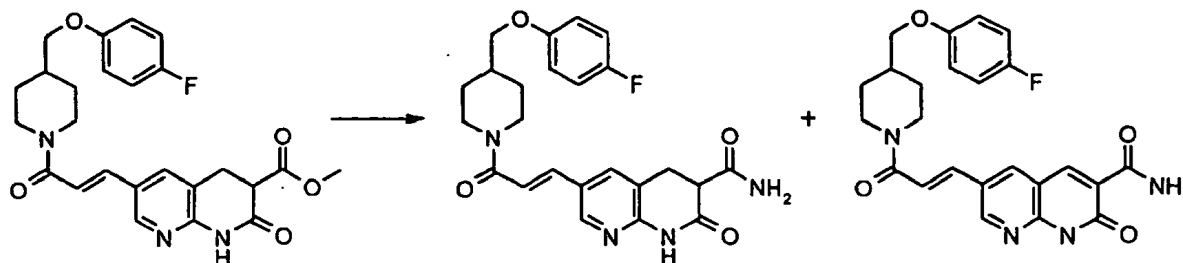
LCMS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 10,23 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,85-4,71 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 5H), 3,71 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).

Ejemplos 26 y 27

6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E26); y

6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E27)



Ejemplo 26

Ejemplo 27

Una disolución de 6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (13 mg, 0,028 mmol) en hidróxido de amonio (33% en agua, 0,5 ml) y en amoníaco (2M en etanol, 0,5 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h 30. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó en TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH 90/10) para dar 6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (1,6 mg, 12%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,90 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,50 (br s, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,31-3,14 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,16-1,88 (m, 3H), 1,44-1,32 (m, 2H).

La segunda fracción aislada proporcionó el derivado oxidado (6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida) en forma de un sólido blanco (2,3 mg, 18%).

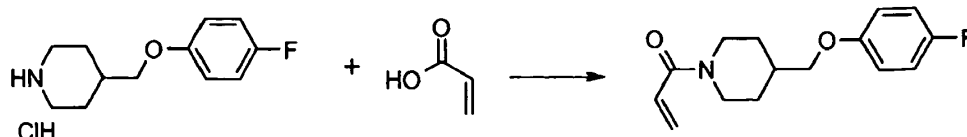
LCMS (ESI+) m/z 451 (M+H)⁺: 100%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,79-8,77 (m, 2H), 7,84 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H).

5 Ejemplo 28

3-(Hidroximetil)-6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E28)

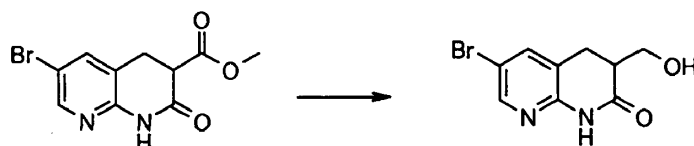
Etapas 1: 1-Aciloil-4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina



- 10 A una disolución de ácido acrílico (34 µl, 0,49 mmol) en diclorometano (2,4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 4-metilmorfolina (134 µl, 1,22 mol) y clorofornato de isobutilo (74 µl, 0,57 mmol). La disolución se agitó 15 minutos a 0 °C y luego se añadió hidrocloreto de 4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina (100 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo
- 15 obtenido se purificó por TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH 95/5) para dar el compuesto del título (30 mg, 28%) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (ESI+) m/z 264 (M+H)⁺: 100%.

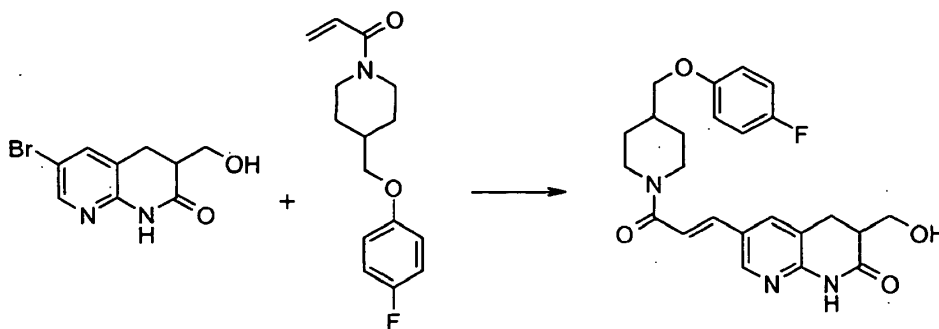
Etapas 2: 6-Bromo-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 20 A una suspensión de 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (285 mg, 1 mmol) en THF (10 ml), bajo argón, a temperatura ambiente, se le añadió borohidruro de sodio (151 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h, luego se diluyó en EtOAc y se lavó cuatro veces con una disolución de NH₄Cl (pH = 6,5). La fase orgánica blanca se filtró para dar el compuesto del título contaminado por impurezas en forma de un sólido blanco (59 mg). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido
- 25 amarillo (143 mg). El producto bruto se purificó por TLC preparativa (eluyente: diclorometano/MeOH, 93/7) para dar el compuesto del título (10 mg, 4%) en forma de un sólido blanco.

LCMS (ESI+) m/z 257/259 (M+H)⁺: 100%.

Etapas 3: 3-(Hidroximetil)-6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 30 A una suspensión de 6-bromo-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (10 mg, 0,039 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 2) en DMF (200 µl) y propionitrilo (200 µl), bajo argón, se le añadieron DIPEA (8 µl, 0,047 mmol), 1-aciloil-4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidina (14 mg, 0,053 mmol; que se puede preparar como se describe en la Etapa 1), tri(o-tolil)fosfina (2 mg, 0,008 mmol) y acetato de paladio (1 mg, 0,004 mmol). La
- 35 mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días, luego se dejó volver a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho

de Celite. El residuo obtenido después de la concentración del filtrado se purificó por TLC preparativa (eluyente: DCM/MeOH 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 mg, 6%).

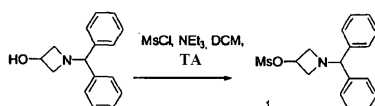
LCMS (ESI+) m/z 440 ($M+H$)⁺: 100%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 5H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,03-2,61 (m, 5H), 2,15-1,87 (m, 3H), 1,44-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 29

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E29)

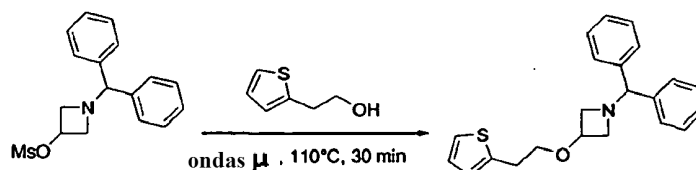
Etapas 1: Metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo



Trietilamina (870 ml, 62,67 mmol) y cloruro de mesilo (390 μ l, 50,13 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de 1-benzhidrilazetidin-3-ol (1,0 g, 41,78 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se diluyó por adición de agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,41-7,19 (m, 10H), 5,12 (q, J = 6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,23-2,21 (m, 2H), 2,99 (s, 3H).

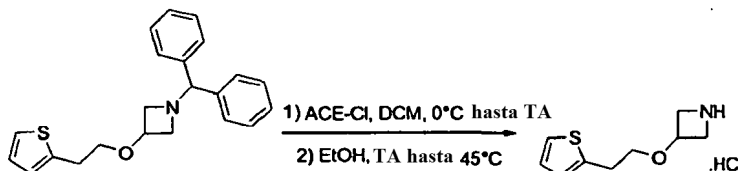
Etapas 2: 1-Benzhidril-3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina



Una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (324 mg, 1,0 mmol) en tiofeno etanol (2,3 ml, 20,4 mmol) se agitó bajo irradiación de microondas (100 W) a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió luego entre diclorometano (20 ml) y una disolución de hidróxido sódico (1N, 10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (85:15) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (210 mg, 59%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 ($M+H$)⁺

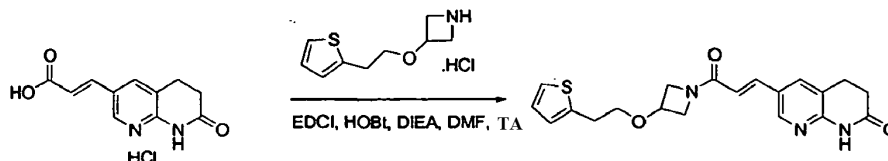
Etapas 3: Hidrocloruro de 3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina hidrocloruro



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (361 μ l, 3,33 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina (1,11 g, 3,17 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego 1 hora a 70°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió etanol (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 15 ml) para dar un aceite amarillo (698 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 184, ($M+H$)⁺

Etapa 4: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina-1-il) prop-1-enil)-3/4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina (128 mg, 0,6 mmol), EDCI (113 mg, 0,6 mmol), HOBT (80 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 μ l, 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (99:195:5) como el eluyente. El residuo se trituró con acetona para dar un sólido blanco (40 mg, 27%).

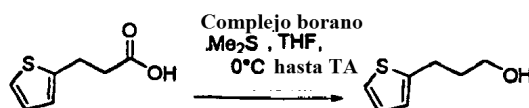
LCMS (ESI-APCI) 384,1 m/z (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,4 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,97-6,82 (m, 2H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,5 (t, J = 7,6 Hz, 2H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente oculto por DMSO.

Ejemplo 30

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidina-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E30)

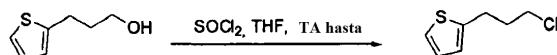
Etapa 1: 3-(2-Tienil)propanol



Se añadió complejo de borano y metilsulfuro (6,4 ml, 12,8 mmol) a una disolución de ácido 3-(2-tienil)propanoico (1,0 g, 6,4 mmol) en THF (18 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. Después de enfriar a 0°C, la reacción se inactivó por adición de una disolución saturada de carbonato de potasio (5 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y éter dietílico (2 x 15 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,18-7,17 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,0 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,4-1,97 (m, 2H).

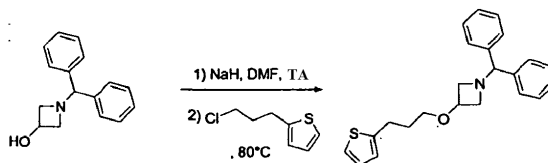
Etapa 2: 2-(3-Cloropropil)tiofeno



Se añadió cloruro de tionilo (420 μ l, 5,7 mmol) a una disolución de 3-(2-tienil)propanol (682,0 mg, 4,8 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y luego se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo. El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 7,34-7,32 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H).

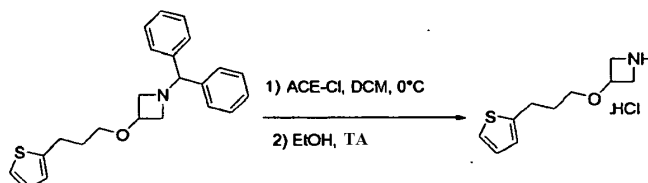
Etapa 3: 1-Benzhidril-3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 200,0 mg, 5 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidin-3-ol (500,0 mg, 2,1 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 2-(3-cloropropil)tiofeno (772,0 mg, 4,8 mmol) en disolución en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (99:1 a 90:10) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (320 mg, 42%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 364,2 ($M+H$)⁺

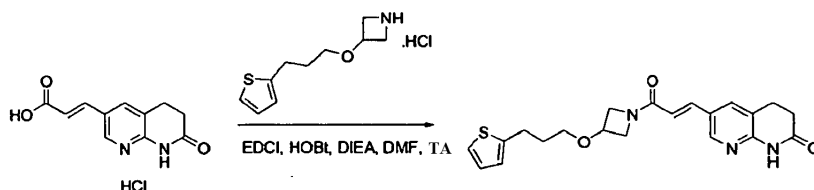
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-(4-metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina



Cloroformiato de 1-cloroetilo (65,5 µl, 21,5 mmol) se añadió a una disolución de 1-benzhidril-3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidina (220 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió etanol (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 15 ml) para dar un aceite pardo (140 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 198,2 ($M+H$)⁺

Etapa 5: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidin-3-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



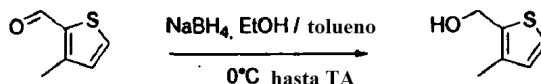
Hidrocloruro de 3-(4-metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (128,0 mg, 0,6 mmol), EDCI (113 mg, 0,6 mmol), HOBT (80,0 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 µl, 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100,0 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (3 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (99:195:5) como el eluyente. El residuo se trituró en acetona para dar el compuesto del título (40,0 mg, 27%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI-APCI) 398,1 m/z ($M+H$)⁺

¹ NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,69 (br s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34-4,06 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 4H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,9-1,83 (m, 2H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 31

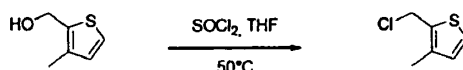
(E)-6-(3-(3-((3-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E31)

Etapa 1: (3-Metiltiofen-2-il)metanol



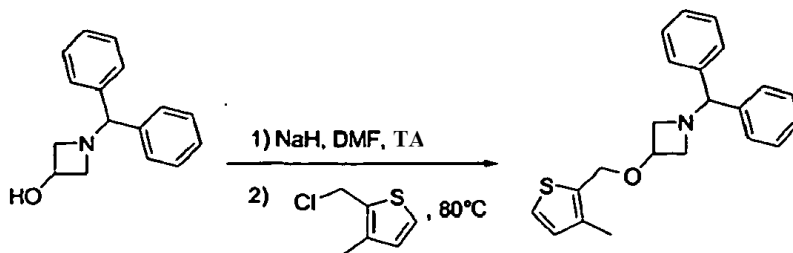
- 5 Se añadió borohidruro de sodio (718 mg, 19,02 mmol) en porciones, a 0°C, a una disolución de 3-metiltiofeno-2-carbaldehído (2,0 g, 15,85 mmol) en una mezcla de etanol y tolueno (1:1, 12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 45 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el producto del título en forma de un aceite rosado (2,24 g, 99%). ¹ NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).
- 10

Etapa 2: 2-(Clorometil)-3-metiltiofeno



- 15 Se añadió cloruro de tionilo (430 µl, 5,8 mmol), a 0°C, a una disolución de (3-metiltiofen-2-il)metanol (624 mg, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50°C, luego se concentró a sequedad. El compuesto del título se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: 1-Benzhidril-3-((3-metiltiofen-2-il)metoxi)azetidina



- 20 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 106 mg, 2,3 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidin-3-ol (580 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 2-(clorometil)-3-metiltiofeno (714 mg, 4,8 mmol) en disolución en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (267 mg, 36%).
- 25

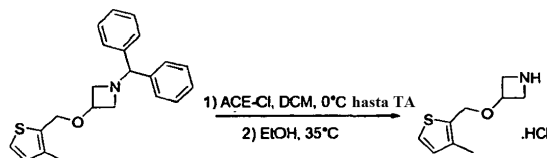
LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 (M+H)⁺

Etapa 4: Hidrocloruro de 3-((3-metiltiofen-2-il)metoxi)azetidina

- 30 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (90 µl, 0,84 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-((3-metiltiofen-2-il)metoxi)azetidina (290 mg, 0,83 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, luego 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió etanol (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 3 horas más. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano para dar un sólido amarillo (200 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 35

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 9,79 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 5: (E)-6-(3-(3-((3-Metiltiofen-3-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Se añadieron sucesivamente hidrócloruro de 3-((3-metiltiofen-2-il)metoxi)azetidina (129,0 mg, 0,6 mmol), EDCI (112,0 mg, 0,6 mmol), HOBT (82,0 mg, 0,6 mmol) y diisopropilamina (170 μ l, 1,0 mmol) a una disolución de hidrócloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100,0 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (100:195:5) como el eluyente. El residuo se trituró en acetona para dar un sólido blanco (66,0 mg, 44%).

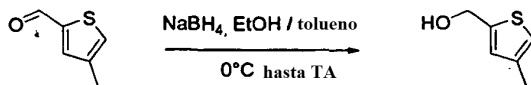
LCMS (ESI-APCI) m/z 384,2(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,67 (br s, NH), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,62-4,61 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 2,99 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 32

6-[3-(3-(4-Metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidín-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (E32)

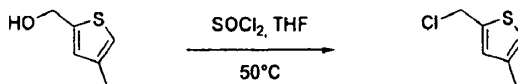
Etapa 1: (4-Metil-tiofen-2-il)metanol



Se añadió borohidruro de sodio (719,0 mg, 19 mmol) a una disolución de 4-metiltiofeno-2-carbaldehído (2,0 g, 15,8 mmol) en una mezcla de etanol y tolueno (1:1, 12 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se repartió directamente entre agua (10 ml) y entre acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,1 g, 95%).

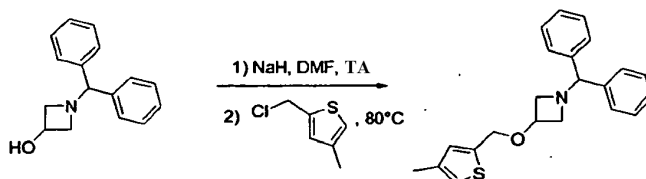
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,81 (t, J = 6 Hz, OH).

Etapa 2: 2-Clorometil-4-metil-tiofeno



Se añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 17,7 mmol) a una disolución de (4-metil-tiofen-2-il)metanol (1,9 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y se concentró a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite pardo (2,17 g, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: 1-Benzhidril-3-(4-metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina

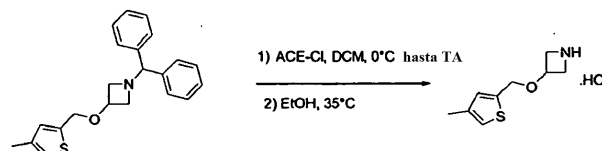


Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 88,0 mg, 2,3 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (500 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30

minutos antes de la adición de 2-clorometil-4-metil-tiofeno (714 mg, 4,8 mmol) en disolución en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5 a 90:10) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (400 mg, 55%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 (M+H)⁺

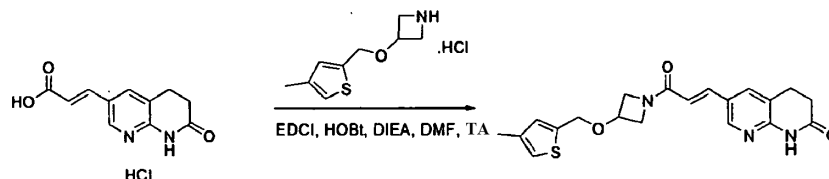
Etapas 4: Hidrocloruro de 3-(4-metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (50,0 µl, 0,4 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(4-metiltiofen-2-ilmetoxi)azetidina (150,0 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (4,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, luego 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió etanol (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 4 horas más. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 10 ml) para dar un sólido amarillo (94,0 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,99 (br s, NH₂), 7,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Etapas 5: 6-[3-(3-(4-Metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidín-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona



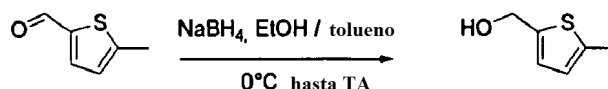
Hidrocloruro de 3-(4-metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (128,0 mg, 0,6 mmol), EDCI (113,0 mg, 0,6 mmol), HOBT (80,0 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 µl, 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100,0 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (99:195:5) como el eluyente. El residuo se trituró con acetona para dar un sólido blanco (40 mg, 27%).

LCMS (ESI-APCI) 384,2 m/z (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,39 (br s, NH), 8,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 33

(E)-6-(3-(3-((5-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E33)

Etapas 1: (5-Metil-tiofen-2-il)-metanol

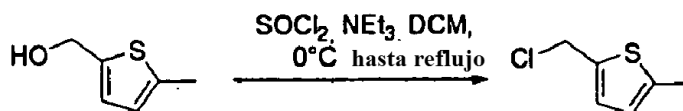


Se añadió borohidruro de sodio (720 mg, 19,02 mmol) a una disolución de 5-metiltiofeno-2-carbaldehído (2,0 g, 15,85 mmol) en una mezcla de etanol y tolueno (1:1, 12 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de

cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,01 g, 99%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 6,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

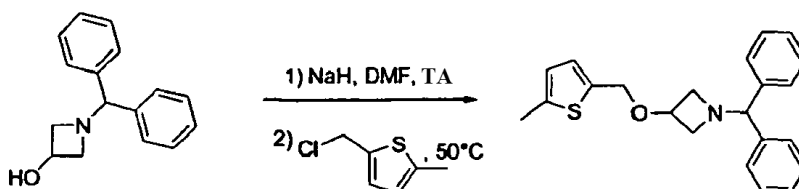
Etapa 2: 2-(Clorometil)-5-metiltiofeno



Trietilamina (2,2 ml, 16,0 mmol) y una disolución de cloruro de tionilo (1,3 ml, 17,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron sucesivamente a una disolución de (5-metil-tiofen-2-il)-metanol (1,9 g, 14,6 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a reflujo, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (10:0 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite pardo (1,5 g, 71%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 6,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

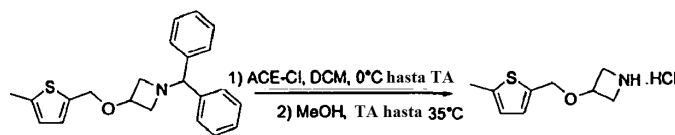
Etapa 3: 1-Benzhidril-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 204,0 mg, 5,1 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidina-3-ol (816,0 mg, 3,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 2-(clorometil)-5-metiltiofeno (1,5 g, 10,2 mmol) en disolución en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (90:10) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (580,0 mg, 49%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 350,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

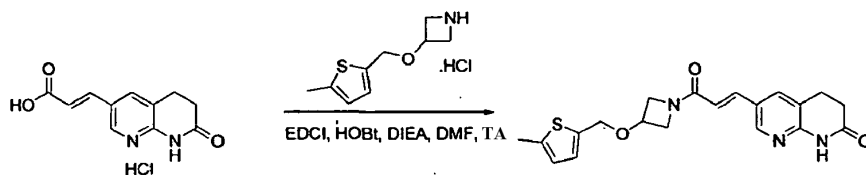
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (198 μl , 1,8 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)azetidina (580,0 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h 30 a la misma temperatura y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió luego metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 3 horas más. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en éter de petróleo (10 ml) y éter dietílico (10 ml) para dar un aceite amarillo (190 mg, 52%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm): 8,87 (br s, NH_2), 6,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 5: (E)-6-(3-(3-((5-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)-azetidina (190,0 mg, 0,9 mmol), EDCI (190,0 mg, 1,0 mmol), HOBT (137 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (287 μ l, 1,6 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (168,0 mg, 0,7 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 95:5) como el eluyente. El residuo se trituró en éter dietílico dar un sólido amarillo (74,0 mg, 30%).

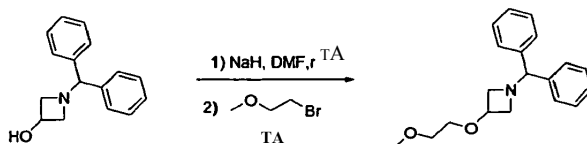
LCMS (ESI-APCI) 384,1 m/z (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (br s, NH), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,89 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente oculto por DMSO.

Ejemplo 34

(E)-6-[3-(2-Metoxietoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E34)

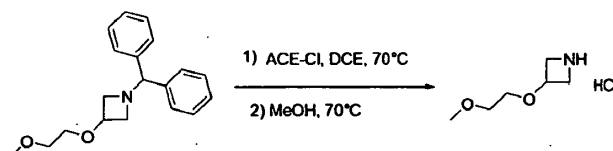
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(2-metoxietoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 55,0 mg, 1,4 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (300 mg, 1,2 mmol) en dimetilformamida (2,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 1-bromo-2-metoxietano (1,5 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió directamente entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando pentano/acetato de etilo (98:2 a 80:20) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite anaranjado (230 mg, 62%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 298,0(M+H)⁺

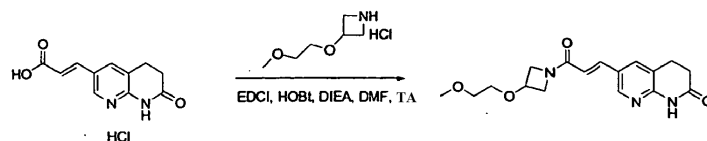
Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(2-metoxietoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (102 μ l, 0,9 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(2-metoxietoxi)-azetidina (215 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70 °C y se agitó durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trituró en pentano (2 x 15 ml) para dar un aceite amarillo (109 mg, 90 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 9,69 y 9,45 (br s, NH₂), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H).

Etapa 3: (E)-6-[3-(2-Metoxietoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloreto de 3-(2-metoxietoxi)-azetidina (98 mg, 0,6 mmol), EDCI (117 mg, 0,6 mmol), HOBT (82 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 μ l, 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100,0 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 30 ml) y diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 95:5) como el eluyente. Después de la precipitación en una mezcla de diclorometano y éter dietílico, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (70 mg, 54%).

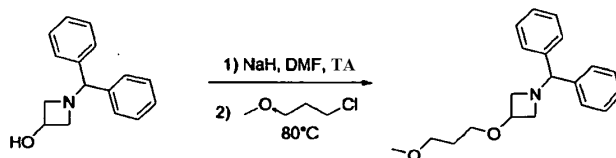
LCMS (ESI-APCI) m/z 332,0(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,65 (br s, NH), 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,72-3,46 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H). El triplete CH₂ a 2,54 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 35

(E)-6-[3-(3-Metoxipropoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E35)

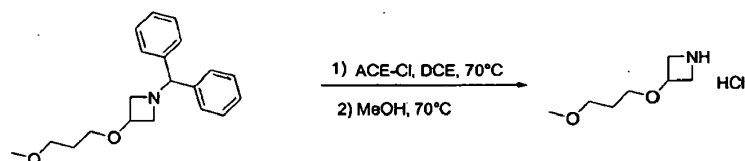
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(3-metoxipropoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 92 mg, 2,3 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (500 mg, 2,1 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 1-cloro-3-metoxipropano (520 μ l, 4,8 mmol) en disolución en dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó luego a 80 °C durante una noche. Ya que la conversión estaba aún incompleta, se añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 42 mg, 1,1 mmol) y 1-cloro-3-metoxipropano (111 μ l, 1,1 mmol) una segunda vez. La mezcla de reacción se agitó luego a 80 °C durante una noche adicional. La mezcla se repartió luego directamente entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (8:2) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (460 mg, 71%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 312,0(M+H)⁺

Etapa 2: Hidrocloreto de 3-(3-metoxipropoxi)-azetidina

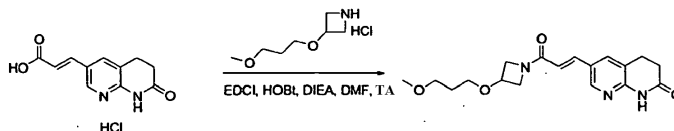


Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (210 μ l, 1,9 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(3-metoxipropoxi)-azetidina (460 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (7 ml) y la mezcla se calentó nuevamente hasta 70°C y se agitó durante 2 horas más. Después de concentrar a

sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 10 ml) para dar un aceite amarillo (247 mg, 92%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,00 (br s, NH_2), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,74-1,72 (m, 2H).

5 Etapa 3: (E)-6-[3-(3-metoxipropoxi)azetidina-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



10 Hidrocloruro de 3-(3-metoxipropoxi)-azetidina (107 mg, 0,6 mmol), EDCI (117 mg, 0,6 mmol), HOBT (82 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 μl , 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana, luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 30 ml) y diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (98 mg, 72%).

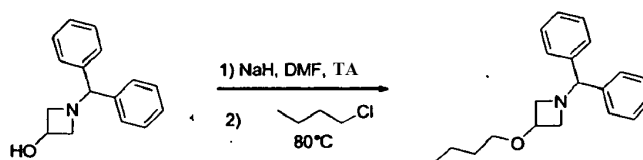
LCMS (ESI-APCI) m/z 346,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,55-2,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H). El multiplete CH_2 a 2,5 ppm es parcialmente oculto por DMSO.

Ejemplo 36

(E)-6-[3-(3-Butoxiazetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E36)

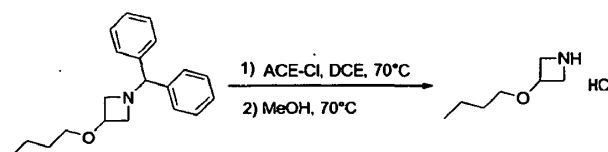
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-butoxiazetidina



25 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 92 mg, 2,3 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidina-3-ol (500 mg, 2,1 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 1-clorobutano (500 μl , 4,8 mmol) en disolución en dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a 80°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (370 mg, 60%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 296,0($\text{M}+\text{H}$) $^+$

35 Etapa 2: Hidrocloruro de 3-butoxiazetidina

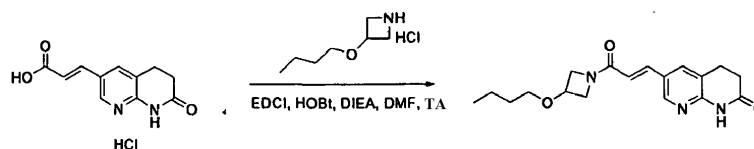


Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (180 μl , 1,6 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-butoxiazetidina (370 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y

se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (7 ml). La mezcla de reacción se calentó nuevamente luego hasta 70°C y se agitó durante 1,5 horas adicionales. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 5 ml) para dar un aceite amarillo (179 mg, 86%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 9,82 y 9,61 (br s, NH_2), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 3H).

Etapas 3: (E)-6-[3-(3-Butoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 10 Hidrocloruro de 3-butoxiazetidina (100 mg, 0,6 mmol), EDCI (113 mg, 0,6 mmol), HOBT (80 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 μl , 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)-acrilico (100 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 20 ml) y diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (99:1 a 97:3) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido gris (30 mg, 23%).

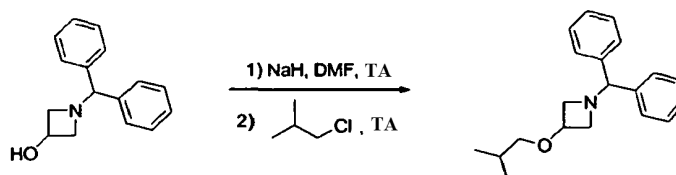
LCMS (ESI-APCI) m/z 330,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm): 10,64 (br s, NH), 8,33 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,55-2,50 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). El CH_2 a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 37

(E)-6-[3-(3-Isobutoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E37)

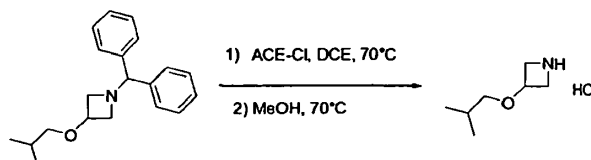
- 25 Etapa 1: 1-Benzhidril-3-isobutoxiazetidina



- 30 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 146 mg, 3,6 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (400 mg, 1,7 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 1-cloro-2-metilpropano (820 μl , 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego inmediatamente entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (99:1 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (200 mg, 40%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 296,0($\text{M}+\text{H}$) $^+$

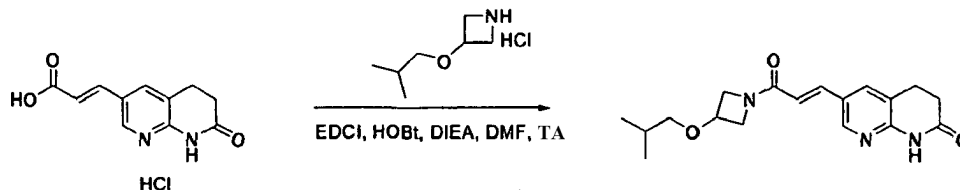
Etapas 2: Hidrocloruro de 3-isobutoxiazetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (83 μ l, 0,77 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-isobutoxiazetidina (175 mg, 0,60 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó nuevamente hasta 70°C y se agitó durante 1,5 horas más. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 5 ml) para dar un aceite amarillo (98 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 9,78 and 9,61 (br s, NH_2), 4,42 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 2$ Hz, 6H).

Etapas 3: (E)-6-[3-(3-Isobutoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloreto de 3-isobutoxiazetidina (98 mg, 0,6 mmol), EDCI (113 mg, 0,6 mmol), HOBT (80 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (170 μ l, 1,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (100 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (20 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 92:8) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (40 mg, 31%).

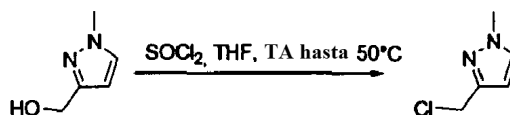
LCMS (ESI-APCI) m/z 330,2($M+H$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,65 (br s, NH), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,16-3,15 (m, 2H), 3,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 38

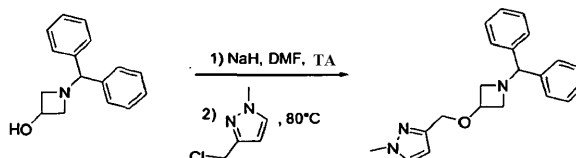
(E)-6-[3-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E38)

Etapas 1: 3-(Clorometil)-1-metil-1H-pirazol



Se añadió cloruro de tionilo (274 μ l, 3,75 mmol) a una disolución de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (350 mg, 3,13 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 50°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad. El compuesto del título se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas 2: 3-((1-Benzhidrilazetidín-3-iloxi)metil)-1H-pirazol

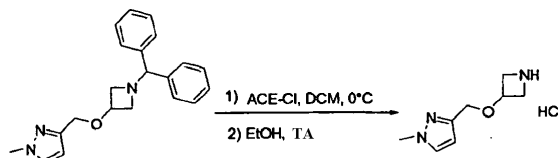


Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 200 mg, 2,30 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (523 mg, 3,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego hasta 80°C y se agitó durante la noche. Dado que el monitoreo de LCMS indicó la presencia de material de partida remanente, se añadió una segunda porción de hidruro de sodio (60% en aceite, 200 mg, 2,30 mmol). Después de 8 horas adicionales a 80°C, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y

agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/diclorometano (5:0 a 0:5:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (301 mg, 67%).

5 LCMS (ESI-APCI) m/z 334,2(M+H)⁺

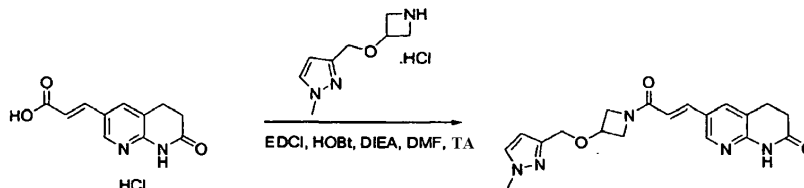
Etapa 3: Hidrocloruro de 3-((azetidin-3-iloxi)metil)-1-metil-1H-pirazol



10 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (70,8 µl, 0,65 mmol) a una disolución de 3-((1-benzhidrilazetidin-3-iloxi)-metil-1H-pirazol (218 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió etanol (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (4 x 10 ml) para dar un aceite amarillo (133 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 9,97 y 9,66 (s, NH₂), 7,34 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 5H), 3,78-1,76 (m, 1H).

15 Etapa 4: (E)-6-(3-(3-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



20 Hidrocloruro de 3-((azetidin-3-iloxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (120 mg, 0,59 mmol), EDCI (113 mg, 0,59 mmol), HOBT (80,0 mg, 0,59 mmol) y diisopropiletilamina (3,0 ml, 2,01 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)-acrilico (100 mg, 0,42 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (4 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 95:5) como el eluyente. La trituración del residuo en metanol permitió el aislamiento del producto del título en forma de un sólido blanco (39 mg, 27%).

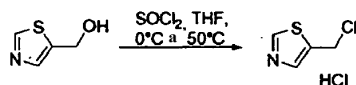
25 LCMS (ESI-APCI) m/z 368,2(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (s, NH), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente oculto por DMSO.

30 Ejemplo 39

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiazol-5-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E39)

Etapa 1: Hidrocloruro de 5-(clorometil)tiazol

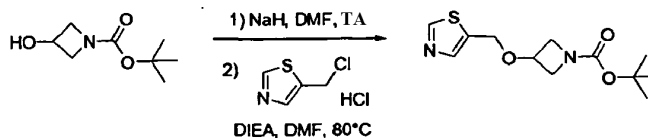


35 Se añadió cloruro de tionilo (608 µl, 8,34 mmol) a una disolución de tiazol-5-metanol (800 mg, 6,95 mmol) en THF (4,3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego a 50°C durante 2 horas.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad. El compuesto del título se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,12 (s, 2H).

Etapla 2: 3-(Tiazol-5-ilmetoxi)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 292 mg, 7,30 mmol) a una disolución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (602 mg, 3,47 mmol) en dimetilformamida (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de una disolución de hidrocloreto de 5-(clorometil)thiazol (1,18 g, 6,85 mmol) y diisopropiletilamina (2,42 ml, 13,89 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 80°C y se agitó durante la noche. Dado que el monitoreo de LCMS todavía indicó la presencia de material de partida remanente, se añadió una porción adicional de hidruro de sodio (60% en aceite, 139 mg, 3,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego nuevamente a 80 °C. Después de 17 horas de agitar a 80°C, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de hidróxido sódico (5 x 50 ml) y con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/diclorometano/acetato de etilo 7/0/3 a 2/0/8, luego 0:5:5 a 0/2/8) como el eluyente. Se efectuó una segunda purificación sobre gel de sílice, usando diclorometano de petróleo/acetona (9/1 a 8/2) como eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (150 mg, 16%).

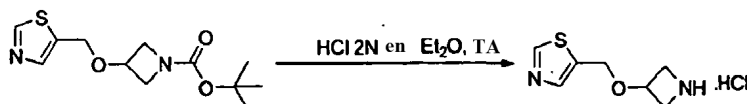
10

15

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapla 3: Hidrocloreto de 5-((azetidina-3-iloxi)metil)thiazol



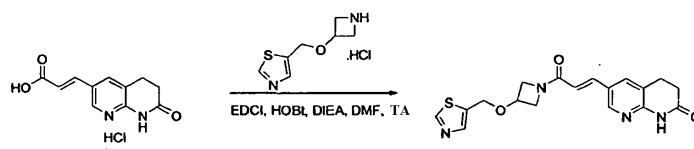
25

Una disolución de HCl en éter dietílico (2N, 5,5 ml) se añadió a una disolución de 3-(tiazol-5-ilmetoxi)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,55 mmol) en éter dietílico (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se concentró a sequedad. Después de la trituración en éter dietílico (10 ml), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (113 mg, cuantitativo).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H).

30

Etapla 4: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiazol-5-ilmetoxi)azetidina-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



35

Hidrocloreto de 5-((azetidina-3-iloxi)metil)thiazol (113 mg, 0,54 mmol), EDCI (121 mg, 0,63 mmol), HOBT (87,7 mg, 0,63 mmol) y diisopropiletilamina (183 μl , 1,05 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (107 mg, 0,42 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente.

40

La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:0 a 98:2) como eluyente, luego sobre C_{18} usando diclorometano/metanol (98:2) como eluyente. Con el fin de

alcanzar la pureza requerida, el residuo recristalizó finalmente en metanol para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (2,8 mg, 2%).

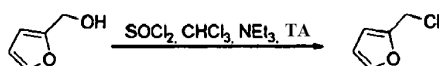
LCMS (ESI-APCI) m/z 371,1 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,89 (br s, NH), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,75-4,41 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,7 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 40

(E)-6-(3-(3-(Furan-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E40)

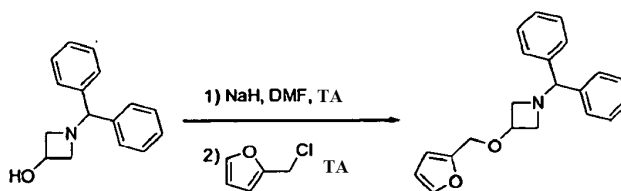
Etapas 1: 2-(Clorometil)furan



Trietilamina (10,3 ml, 74 mmol) y una disolución de cloruro de tionilo (2,9 ml, 40,7 mmol) en cloroformo (19 ml) se añadieron sucesivamente a una disolución de alcohol fufúrico (3,7 g, 37 mmol) en cloroformo (38 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó luego alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió luego agua (50 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se destiló a presión reducida (T = 50°C, P = 10 mbars) para dar un aceite incoloro (2,0 g, 45%) que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,43 (s, 1H), 6,39-6,35 (m, 2H), 4,60 (s, 2H).

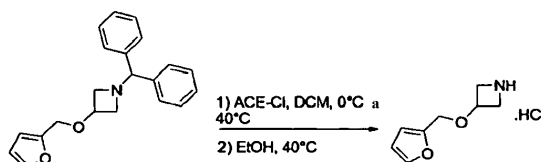
Etapas 2: 1-Benzhidril-3-(furan-2-ilmetoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 877 mg, 22 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (2,62 g, 11 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 2-(clorometil)furan (2,94 g, 25,2 mmol) en disolución en dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (3,2 g, 91%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 320,2(M+H)⁺

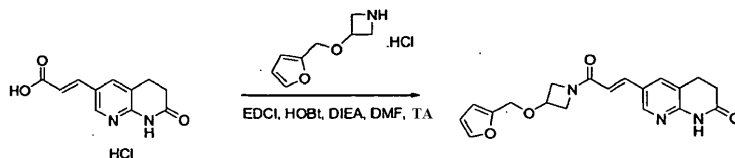
Etapas 3: Hidrocloruro de 3-(furan-2-ilmetoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (534 μ l, 4,93 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(furan-2-ilmetoxi)azetidina (1,5 g, 4,7 mmol) en diclorometano (36 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 40°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó 1 h y 30 minutos más a 40°C. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en éter de petróleo (2 x 20 ml) para dar un aceite amarillo (558 mg, 74%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 9,22 (br s, NH₂), 7,68 (m, 1H), 6,5-6,45 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H).

Etapla 4: (E)-6-(3-(3-(Furan-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 5 Hidrocloruro de 3-(furan-2-ilmetoxi)-azetidina (558 mg, 2,94 mmol), EDCI (563 mg, 2,94 mmol), HOBT (410 mg, 2,94 mmol) y diisopropiletilamina (853 µl, 4,9 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (500 mg, 1,96 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (10:0 a 95:5) como el eluyente. Después de la trituración del sólido aislado en éter dietílico, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido blanco (236 mg, 34%).

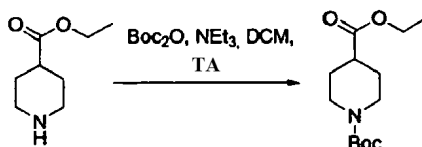
- 15 LCMS (ESI-APCI) m/z 354,2(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,69 (s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,49-6,45 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,1-4,02 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 41

- 20 (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilinetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E41)

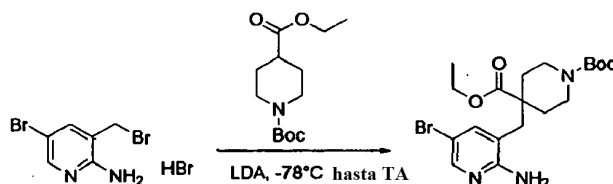
Etapla 1: N-Boc etilisopinecotato



- 25 Boc₂O (15,8 g, 71,4 mmol) y trietilamina (10 ml, 77,8 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de etilisopinecotato de etilo (10,2 g, 64,9 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (16,7 g, 100%).

- 30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 4,18 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapla 2: 4-Etil 4-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo

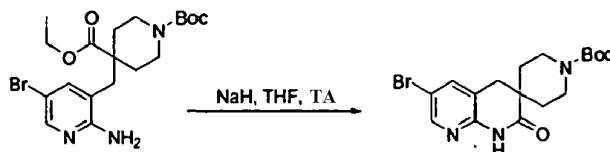


- 35 Se añadió LDA recién preparado (14 ml, 1M en THF, 14 mmol) gota a gota durante 15 minutos a una disolución fría (-78°C) de hidrobromuro de 5-bromo-3-(bromometil)piridina-2-amina (4,8 g, 14 mmol) en THF (56 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. En un matraz separado, se añadió gota a gota LDA recién preparado (42 ml, 1M en THF, 42 mmol) durante 30 minutos a una disolución fría de N-Boc etilisopinecotato (10,9 g,

42 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. La sal de litio de N-Boc etilisopinecotato se introdujo con cánula gota a gota durante 30 minutos a la sal de litio de 5-bromo-3-(bromometil)piridine-2-amina. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se añadió acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/AcOEt (95:5 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (1,25 g, 20%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 442,1-444,1 (M+H)⁺

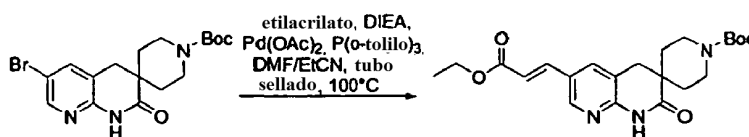
Etapas 3: 6-bromo-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato



Se añadió hidruro de sodio (201 mg, 5,3 mmol) a una disolución de 4-etil 4-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (1,71 g, 3,87 mmol) suspendido en THF (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se diluyó por adición de agua (50 ml). El precipitado resultante se filtró y lavó con pentano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido beis (1,2 g, 78%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,23 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,7-3,45 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,40 (m, 2H).

Etapas 4: 6-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



Acrilato de etilo (2,3 ml, 21,2 mmol), diisopropiletilamina (3,7 ml, 21,2 mmol) y P(o-tolil)₃ (323 mg, 1,06 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de 6-bromo-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (2,10 g, 5,3 mmol) en propionitrilo (20 ml) y dimetilformamida (5 ml) en un tubo sellado. La mezcla resultante se purgó luego con argón antes de la adición de acetato de paladio (120 mg, 0,53 mmol). La mezcla se purgó con argón nuevamente y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego en Celite®. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se solubilizó en diclorometano (100 ml). La disolución resultante se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo precipitó en diclorometano/éter dietílico/pentano, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido blanquecino (1,52 g, 70%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,39 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65-3,40 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

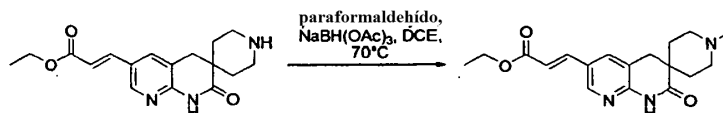
Etapas 5: 3-(2-Oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una suspensión de 6-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 3,66 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se repartió entre una disolución acuosa de hidruro de sodio (1N, 60 ml) y diclorometano (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 70 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (904 mg, 79%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Etapas 6: 3-(1'-Metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo



5

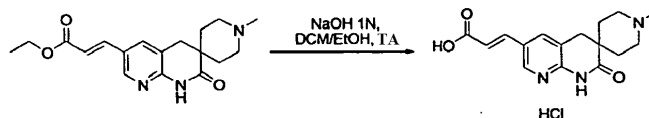
Se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,73 mmol) y paraformaldehído (172 mg, 5,73 mmol) a una suspensión de 3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo (904 mg, 2,87 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico (3 x 60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (862 mg, 91%).

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

Etapas 7: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico

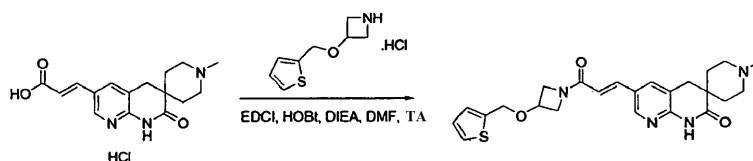


Se añadió una disolución de hidróxido sódico (1N, 7,83 ml) a una disolución de 3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo (860 mg, 2,61 mmol) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se acidificó por adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1N, 30 ml) hasta pH 1. El sólido resultante se filtró y lavó con agua y éter dietílico. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (586 mg, 66%).

20

25 LCMS (ESI-APCI) m/z 302,2($M+H$) $^+$

Etapas 8: (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidina-1-il)prop-1-enil)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-2(4H)-ona



Se añadieron sucesivamente hidrocloruro de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (45,8 mg, 0,22 mmol), EDCI (40,26 mg, 0,21 mmol), HOBT (28,5 mg, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (62 μl , 0,35 mmol) a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (47,0 mg, 0,14 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (95:5 a 0:1) como el eluyente. Después de la precipitación en una mezcla de diclorometano/éter dietílico/pentano, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 24%).

30

35

LCMS (ESI-APCI) m/z 453,1($M+H$) $^+$

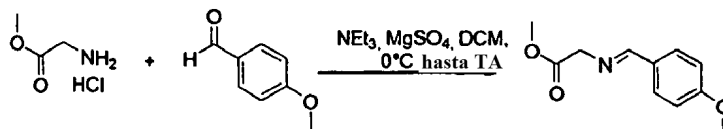
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,44 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 4,50-2,38 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H).

40

Ejemplo 42

(E)-7-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (E42)

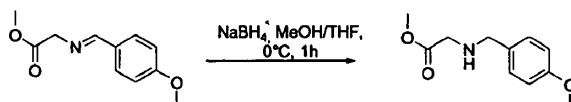
Etapla 1: 2-(4-Metoxibenzilideneamino)acetato de (E)-metilo



- 5 Se añadieron sucesivamente trietilamina (4,6 ml, 33 mmol) e hidrocloreto de glicina y éster metílico (3,8 g, 30,26 mmol) a una disolución de p-anisaldehído (2,0 g, 14,7 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0°C. Se añadió sulfato de sodio (10 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego y se concentró a sequedad. El residuo resultante se dividió en porciones en acetato de etilo y se filtró para eliminar las sales de trietilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (4,43 g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,22 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

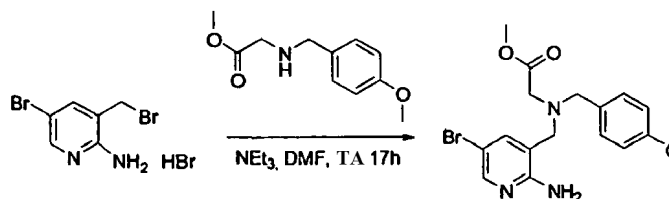
Etapla 2: 2-(4-Metoxibenzilamino)acetato de metilo



- 15 Se añadió borohidruro de sodio (438 mg, 1,2 mmol) a una disolución de (E)-metil 2-(4-metoxibencilidenoamino)acetato (2,0 g, 9,6 mmol) en una mezcla de metanol (22 ml) y THF (11 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se repartió entre una disolución de cloruro de sodio saturada (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite blanco (1,7 g, 85%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,49 (br s, 1H).

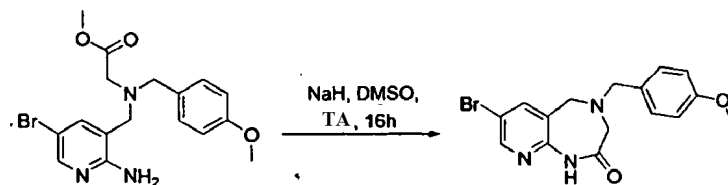
Etapla 3: 2-(((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)metil)(4-metoxibenzil)amino)acetato de metilo



- 25 Se añadieron sucesivamente 2-(4-metoxibencilamino)acetato de metilo (760 mg, 3,63 mmol) y trietilamina (840 µl, 6,60 mmol) a una disolución de hidrobromuro de 5-bromo-3-(bromometil)piridina-2-amina (1,0 g, 3,30 mmol) en DMF (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas, luego se diluyó por adición de agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite anaranjado (1,05 g, 93%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 394,1(M+H)⁺

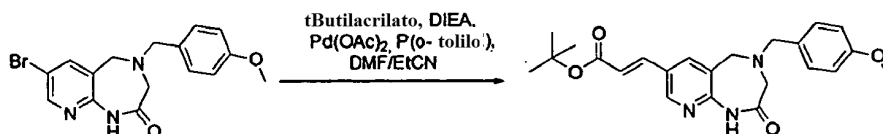
Etapa 4: 7-Bromo-4-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 140 mg, 3,40 mmol) a una disolución de 2-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)metil)(4-metoxibencil)amino)acetato de metilo (1,05 g, 2,66 mmol) en DMSO (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó por adición de agua (45 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El sólido resultante se secó en alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo ((600 mg, 63%) .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 2H).

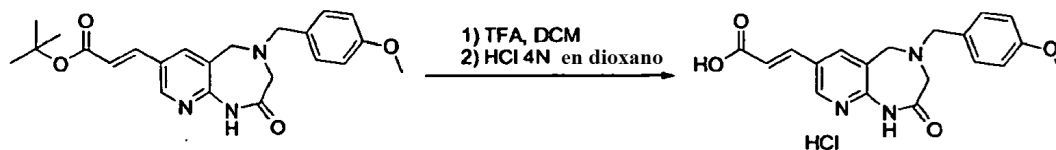
Etapa 5: 3-(4(4-Metoxibencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilato de (E)-terc-butilo



Se añadieron sucesivamente acrilato de terc-butilo (972 μl , 6,64 mmol), diisopropiletilamina (612 μl , 3,47 mmol) y $\text{P}(\text{o-tolilo})_3$ (100 mg, 0,33 mmol) a una suspensión de 7-bromo-4-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (600 mg, 1,66 mmol) en propionitrilo (10 ml) y dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se purgó luego con argón antes de la adición de acetato de paladio (40 mg, 0,16 mmol). La mezcla se purgó con argón una segunda vez y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego en Celite®. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se solubilizó en acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/acetato de etilo (7:3) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (112 mg, 16%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 410,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

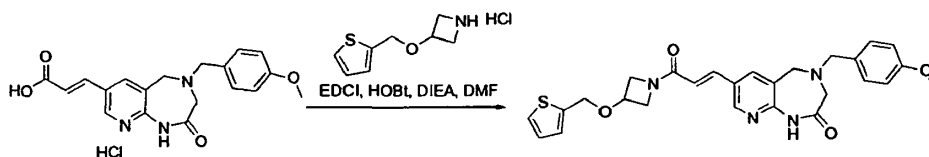
Etapa 6: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(4-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico



Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una suspensión de 3-(4(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrilato de (E)-terc-butilo (112 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano 4N (2 ml). Después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (110 mg, cuantitativo).

LCMS (ESI-APCI) m/z 354,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

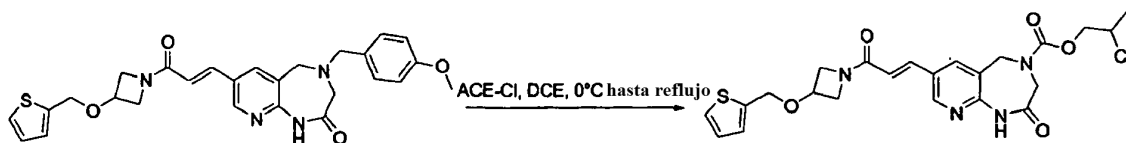
Etapa 7: (E)-4-(4-Metoxibencil)-7-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



Hidrocloruro de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (231 mg, 1,12 mmol), EDCI (215 mg, 1,12 mmol), HOBT (152 mg, 1,12 mmol) y diisopropiltilamina (321 μ l, 1,87 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(4-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-7-il)acrílico (292 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se precipitó de una mezcla de acetato de etilo/éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanquecino (151 mg, 40%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 505,2(M+H)⁺

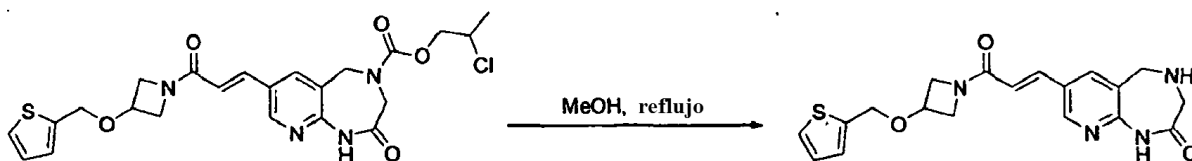
Etapa 8: 2-Oxo-7-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepine-4(5H)-carboxilato de (E)-2-cloropropilo



Se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (49 μ l, 0,45 mmol) a una disolución de (E)-4-(4-metoxibencil)-7-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (151 mg, 0,3 mmol) en dicloroetano (4,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2) como el eluyente. Una trituración final en éter dietílico proporcionó el producto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 51%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 491,1(M+H)⁺

Etapa 9: (E)-7-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona



Una disolución de 2-oxo-7-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepina-4(5H)-carboxilato de (E)-2-cloropropilo (75 mg, 0,15 mmol) en metanol (3 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar a sequedad, el residuo se trituró en metanol. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (75 mg, 19%).

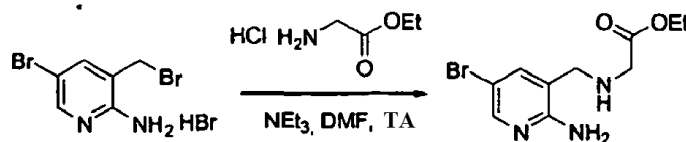
LCMS (ESI-APCI) m/z 385,1(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 11,10 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,49-4,46 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H).

Ejemplo 43

(2-(2-Oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de E)-etilo (E43)

Etapas 1: 2-((2-Amino-5-bromopiridin-3-il)metilamino)acetato de etilo



5

Hidrocloreto de glicina y éster etílico (805 mg, 5,7 mmol) y trietilamina (2,6 ml, 18,46 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrobromuro de 5-bromo-3-(bromometil)piridin-2-amina (2, 5,7 mmol) en dimetilformamida (65 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (10:0 a 95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,1 g, 68%).

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,96 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,66 (br s, NH_2), 4,15 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15

Etapas 2: 2-(6-Bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo



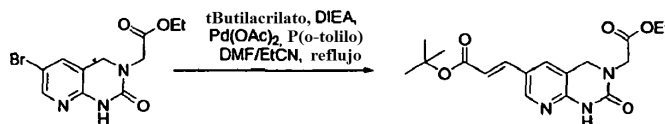
CDI (1,8 g, 114 mmol) se añadió a una disolución de 2-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)metilamino)acetato de etilo (1,1 g, 38,17 mmol) en dioxano (36 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 horas y luego se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 x ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto aislado finalmente precipitó de una mezcla de diclorometano/pentano para dar el producto del título en forma de un sólido amarillo (670 mg, 56%).

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

25

Etapas 3: 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato (E)-terc-butilo



Se añadieron sucesivamente acrilato de terc-butilo (1,25 ml, 8,53 mmol), diisopropiletilamina (730 μl , 4,26 mmol) y $\text{P}(\text{o-tolilo})_3$ (130 mg, 0,43 mmol) a una suspensión de 2-(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo (670 mg, 2,13 mmol) en propionitrilo (11 ml) y dimetilformamida (2,5 ml). La mezcla resultante se purgó con argón antes de la adición de acetato de paladio (48 mg, 0,213 mmol). La mezcla se purgó con argón una segunda vez y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró sobre Celite® y se lavó con acetato de etilo (75 ml) y diclorometano (75 ml). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo precipitó de una mezcla de acetato de diclorometano/éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (460 mg, 60%).

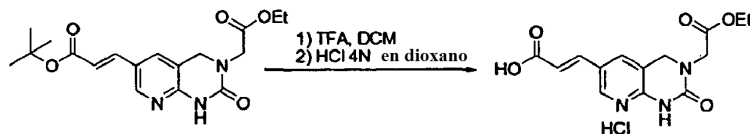
30

35

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

40

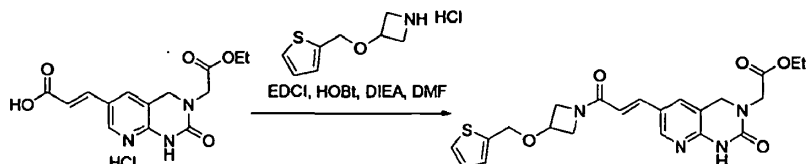
Etapa 4: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una disolución de 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de (E)-terc-butilo (460 mg, 1,27 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el residuo resultante se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano 4N (10 ml). El precipitado blanco resultante se filtró y lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (470 mg; cuantitativo).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (m, 4H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H)

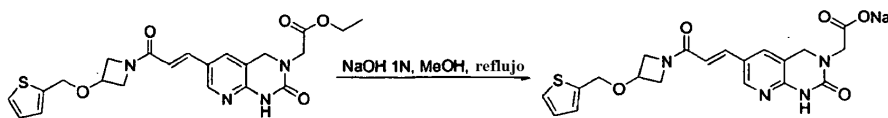
Etapa 5: 2-(2-Oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de (E)-etilo



Hidrocloruro de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (243 mg, 1,18 mmol), EDCl (227 mg, 1,18 mmol), HOBT (160 mg, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (340 μl , 1,97 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico (270 mg, 0,79 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante dos días, luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 30 ml) y diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (10:0 a 98:2) como eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (215 mg, 60%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,31-4,17 (m, 6H), 4,08-4,03 (m, 1H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 6: (E)-2-(2-Oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo



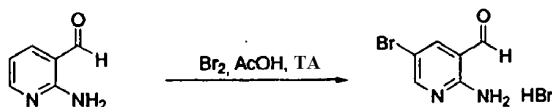
Una disolución de hidróxido sódico (1N, 438 μl , 0,44 mmol) se añadió a una suspensión de 2-(2-oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de (E)-etilo (100 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 minutos, luego se vertió en agua fría. El precipitado resultante se filtró y lavó con éter dietílico. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (53,5 mg, 54%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 429,1 ($M+H$) $^+$ (forma de ácido) ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,66 (br s, NH), 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,53 (s, 2H).

Ejemplo 44

(E)-3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (E44)

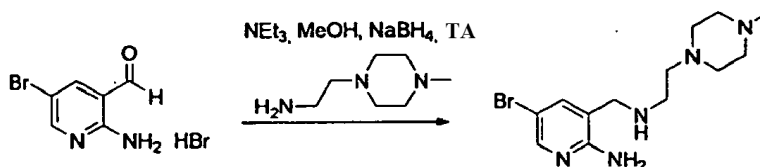
Etapas 1: Hidrobromuro de 2-amino-5-bromonicotinaldehído



Se añadió una disolución de bromo (1,05 ml, 20,0 mmol) en ácido acético (20 ml) a una disolución de 2-amino-3-piridinacarboxaldehído (2,5 g, 20 mmol) en ácido acético (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante toda la noche. El precipitado resultante se filtró y lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,66 g, 80%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74 (br s, NH_2).

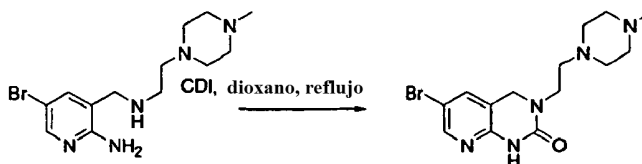
Etapas 2: 5-Bromo-3-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)metil)piridin-2-amina



Se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,09 mmol) a una disolución de hidrobromuro de 2-amino-5-bromonicotinaldehído (1,0 g, 3,54 mmol) en metanol (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (558 mg, 3,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego durante una noche y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (201 mg, 5,32 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (10:0:0,1 a 9:1:0,1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (560 mg, 48%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 328,1-330,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

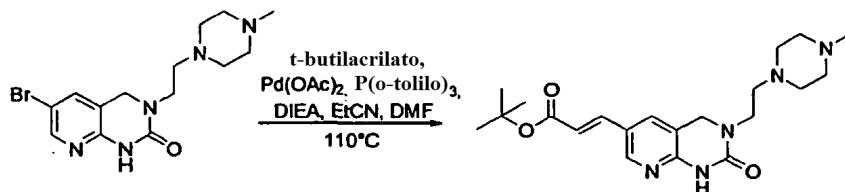
Etapas 3: 6-Bromo-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Se añadió CDI (815 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)metil)piridin-2-amina (550 mg, 1,67 mmol) en dioxano (13 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a reflujo. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (10:0:0,1 a 9:1:0,1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (430 mg, 72%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 354,1-356,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

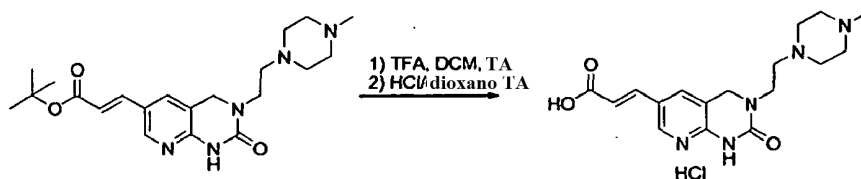
Etapa 4: 3-(3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de (E)-terc-butilo



Se añadieron sucesivamente acrilato de terc-butilo (830 μ l, 5,64 mmol), diisopropiletilamina (500 μ l, 2,82 mmol) y P(o-tolilo)₃ (86 mg, 0,28 mmol) a una suspensión de 6-bromo-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (500 mg, 1,41 mmol) en propionitrilo (6 ml) y dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se purgó con argón antes de la adición de acetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol). La mezcla luego se purgó una segunda vez con argón y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró sobre Celite® y se lavó con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se solubilizó en diclorometano (100 ml). La disolución resultante se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (1:0:0,1 a 98:2:0,1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido beis (83 mg, 15%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 402,3(M+H)⁺

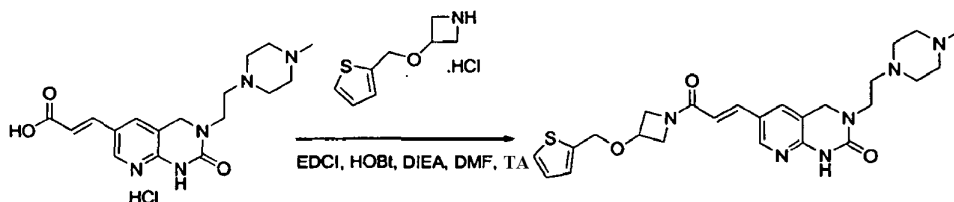
Etapa 5: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico



Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una suspensión de 3-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de (E)-terc-butilo (1,1 g, 3,76 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se solubilizó en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4N, 10 ml). Después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (90 mg, cuantitativo).

LCMS (ESI-APCI) m/z 346,2(M+H)⁺

Etapa 6: (E)-3-(3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (38 mg, 0,18 mmol), EDCI (35 mg, 0,18 mmol), HOBT (26 mg, 0,18 mmol) y diisopropiletilamina (54 μ l, 0,31 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrílico (54 mg, 0,12 mmol) en dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (1:0:0,1 a 9:1:0,1) como el eluyente. Después de varias trituraciones del compuesto en éter dietílico y pentano y una recrystalización a partir de acetona, se obtuvo el producto del título en forma de un sólido blanquecino (2 mg, 3%).

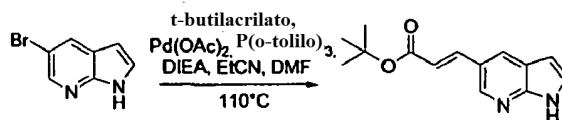
LCMS (ESI-APCI) m/z 497,3(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,28 (s, 1H), 7,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,49-4,47 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68-2,46 (m, 8H), 1,65 (s, 3H).

5 Ejemplo 45

(E)-3-(3-((Dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (E45)

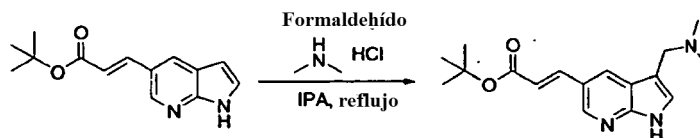
Etapas 1: 3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilato de terc-butilo



Acrilato de terc-butilo (5,9 ml, 40,6 mmol), diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,3 mmol) y P(o-tolilo)₃ (618 mg, 2,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,0 g, 10,15 mmol) en propionitrilo (40 ml) y dimetilformamida (10 ml). La mezcla resultante se purgó con argón antes de la adición de acetato de paladio (227 mg, 1,0 mmol). La mezcla luego se purgó con argón una segunda vez y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró en Celite®. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se solubilizó en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando diclorometano/acetato de etilo (1:0 a 7:3) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (465 mg, 28%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 10,39 (s, 1H, NH), 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 16 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

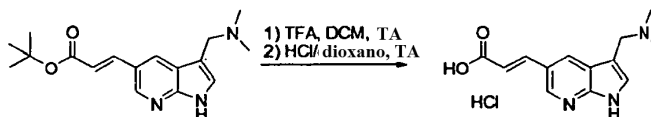
Etapas 2: 3-(3-((Dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo



Se añadieron formaldehído (37% en agua, 219 µl, 2,92 mmol) e hidrócloruro de dimetilamina (237 mg, 2,92 mmol) a una disolución de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo (420 mg, 1,72 mmol) en isopropanol (42 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. Ya que el monitoreo de LCMS todavía indicaba la presencia de material de partida remanente, se añadieron formaldehído (25 µl) e hidrócloruro de dimetilamina (28 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas más y se concentró a sequedad. El residuo se solubilizó en una disolución acuosa de carbonato de potasio (3N, 100 ml) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto bruto se trituró en pentano para dar el compuesto del título (242 mg, 46%) en forma de un sólido blanco.

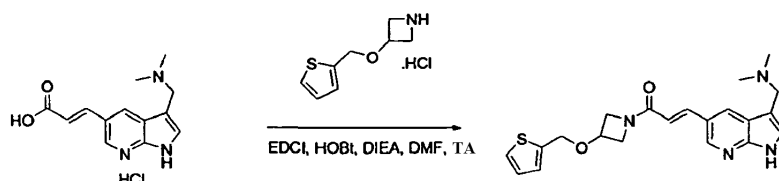
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,06 (s, 9H).

Etapas 3: Hidrócloruro de ácido (E)-3-(3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilico



Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una suspensión de 3-(3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilato de (E)-terc-butilo (120 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad. El residuo resultante se solubilizó en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4N, 2 ml). Después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (112 mg, cuantitativo).

Etapa 4: (E)-3-(3-((Dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona



Hidrocloreto de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (61 mg, 0,30 mmol), EDCI (71,5 mg, 0,37 mmol), HOBT (52 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (110 μ l, 0,62 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de ácido (E)-3-(3-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)acrilico (70 mg, 0,25 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó, se convirtió a una base con una disolución acuosa de hidróxido sódico (2N) hasta pH 12 y finalmente se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (1:0:0,1 a 9:1:0,1) como eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (10 mg, 10%).

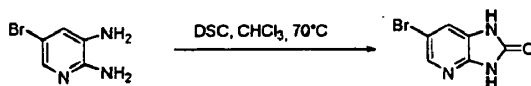
LCMS (ESI-APCI) m/z 397,2(M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 11,69 (s, NH), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

Ejemplo 46

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (E46)

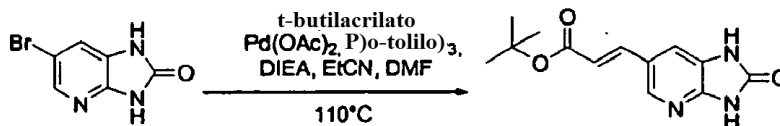
Etapa 1: 6-Bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



Se añadió DSC (4,4 g, 17,54 mmol) a una suspensión de 5-bromopiridina-2,3-diamina (3,0 g, 15,95 mmol) en cloroformo (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y se agitó durante la noche. Después de concentrar a sequedad, el sólido pardo resultante se trituroó en una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (6:4, 300 ml) y se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml). El producto del título se aisló en forma de un sólido pardo (2,7 g, 81%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 11,53 (s, 1H, NH), 11,04 (s, 1H, NH), 7,95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2 Hz, 1H).

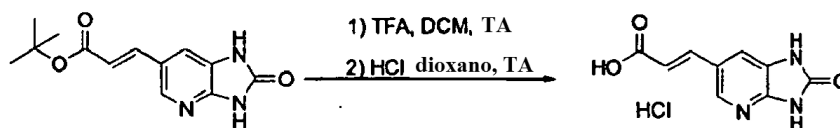
Etapa 2: 3-(3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)acrilato de (E)-terc-butilo



Acrlato de terc-butilo (2,74 ml, 18,6 mmol), diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,8 mmol) y P(o-tolilo)₃ (272 mg, 0,89 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (1,0 g, 4,67 mmol) en propionitrilo (27 ml) y dimetilformamida (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con argón antes de la adición de acetato de paladio (100 mg, 0,44 mmol). La mezcla luego se purgó con argón una segunda vez y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido se trituroó en éter dietílico para dar el producto del título (667 mg, 56%) en forma de un sólido pardo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 11,55 (s, 1H, NH), 11,05 (s, 1H, NH), 8,14 (s, 1 H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 14 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

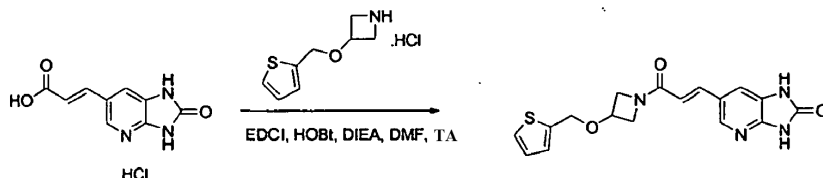
Etapa 3: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico



Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una suspensión de 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)acrilato de terc-butilo (400 mg, 1,54 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano 4N (2 ml). Después de 10 minutos de agitar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (381 mg, cuantitativo).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 11,58 (br s, NH), 11,06 (s, NH), 8,14 (s, 1H), 7,60 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,51 (d, J = 16 Hz, 1H).

Etapa 4: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



Hidrocloruro de 3-(tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (127 mg, 0,62 mmol), EDCI (120 mg, 0,62 mmol), HOBT (86 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (180 μl , 1,03 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)acrílico (100 mg, 0,41 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (2 x 20 ml) y diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 93:7) como el eluyente. El sólido se trituró en pentano para proporcionar el producto del título (21 mg, 14%) en forma de un sólido anaranjado pálido.

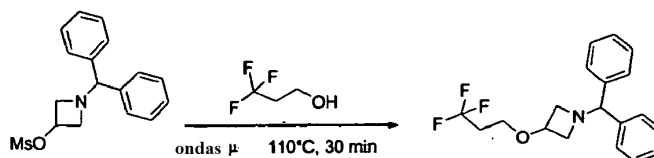
LCMS (ESI-APCI) m/z 357,1(M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 11,54 (s, NH), 11,06 (s, NH), 8,13 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H).

Ejemplo 47

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E47)

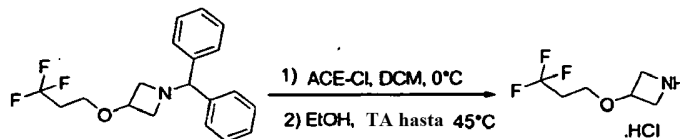
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)-azetidina



Una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (500 mg, 1,57 mmol) en trifluoroetanol (3,5 ml, 30,7 mmol) se agitó bajo irradiación de microondas a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano (100 ml) y una disolución saturada de hidrógeno carbonato sódico (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/acetato de etilo (90:10) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de una goma amarilla ligera (170 mg, 32%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 336,1(M+H) $^+$

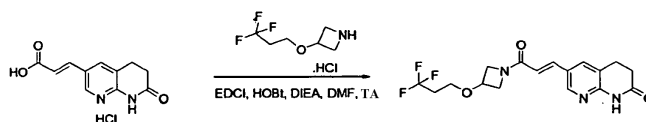
Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidina



Cloroformiato de 1-cloroetil (136 μ l, 1,25 mmol) se añadió a una disolución de 1-benzhidril-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)-azetidina (400 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 2 horas a 45°C. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en éter de petróleo (2 x 20 ml) para dar un aceite amarillo (245 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,25 (s, NH_2), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,61 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H).

Etapa 3: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidina (194 mg, 0,94 mmol), EDCI (181 mg, 0,94 mmol), HOBT (128 mg, 0,94 mmol) y diisopropiletilamina (274 μ l, 1,57 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (160 mg, 0,63 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2) como el eluyente. El residuo finalmente precipitó de una mezcla de metanol para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 39%).

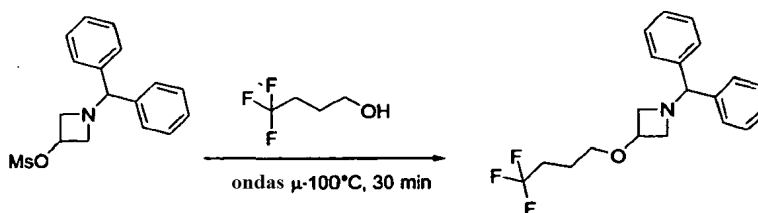
LCMS (ESI-APCI) m/z 370,1($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,5 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H). El CH_2 a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 48

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E48)

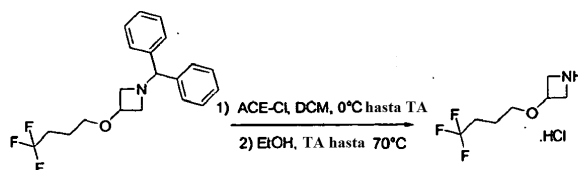
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-azetidina



Una suspensión de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (247 mg, 0,78 mmol) en trifluoropropanol (1 g, 7,8 mmol) se dispuso bajo irradiación de microondas (100 W) y se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (8:2) como el eluyente. El producto del título se aisló en forma de un aceite amarillo (191 mg, 33%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 350,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

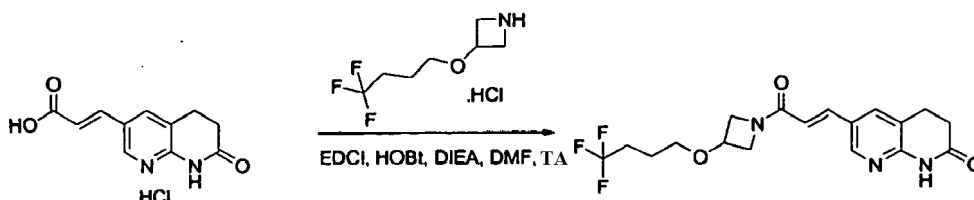
Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidina



Cloroformiato de 1-cloroetilo (65 μ l, 0,60 mmol) se añadió a una disolución de 1-benzhidril-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)-azetidina (200 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió luego etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y 2 horas a 70°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró en éter de petróleo (2 x 20 ml) para dar un aceite incoloro (130 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 9,14 (br s, NH_2), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H).

Etapa 3: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



3-(4,4,4-Trifluorobutoxi)-azetidina (129 mg, 0,59 mmol), EDCI (113 mg, 0,59 mmol), HOBT (80 mg, 0,59 mmol) y diisopropiletilamina (170 μ l, 0,97 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,039 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (95:5 a 9:1) como el eluyente. El residuo finalmente se trituró en éter dietílico para proporcionar el producto del título (52,5 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo pálido.

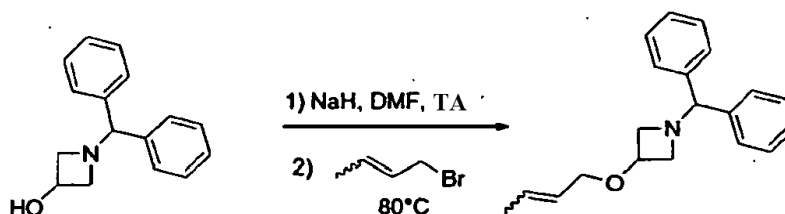
LCMS (ESI-APCI) m/z 384,2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (s, NH), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,4 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,5 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,79-1,24 (m, 2H). El CH_2 a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplos 49 y 50

6-((E)-3-(3-((E)-But-2-eniloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E49) y 6-((E)-3-(3-((Z)-But-2-eniloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E50)

Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(but-2-eniloxi)-azetidina

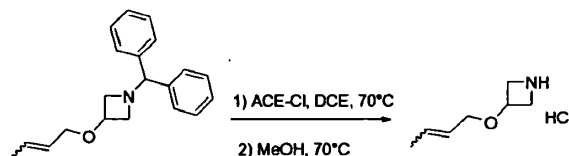


Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 160 mg, 4,17 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de bromuro de crotilo (430 μ l, 4,17 mmol) en disolución en dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego entre acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 100

ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (1:0 a 98:2) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (292 mg, 74%, mezcla de los 2 isómeros).

LCMS (ESI-APCI) m/z 294,2(M+H)⁺

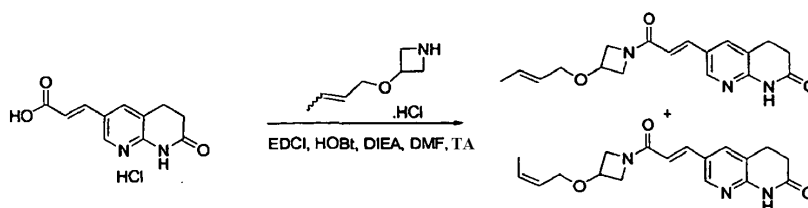
5 Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(but-2-eniloxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (140 μ l, 1,28 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(but-2-eniloxi)-azetidina (290 mg, 0,98 mmol) en dicloroetano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora más. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (2 x 15 ml) para dar un aceite amarillo (161 mg, cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 9,77 y 9,57 (br s, NH₂), 5,77-5,69 (m, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,98 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

15 Etapa 3: 6-((E)-3-(3-((E)-But-2-eniloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona y 6-((E)-3-(3-((Z)-But-2-eniloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(but-2-eniloxi)-azetidina (129 mg, 0,79 mmol), EDCI (151 mg, 0,79 mmol), HOBT (106 mg, 0,79 mmol) y diisopropiletilamina (230 μ l, 1,31 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (134 mg, 0,52 mmol) en dimetilformamida (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución saturada de agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (3 x 50 ml) y diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (1:0 a 95:5) como el eluyente. Los 2 isómeros finalmente se separaron por HPLC preparativa para dar el trans-isómero (45 mg, 26%) y el cis-isómero (14 mg, 8%).

Trans-isómero:

LCMS (ESI-APCI) m/z 328,2(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,91 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Isómero cis:

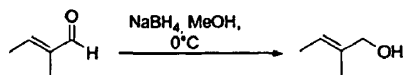
LCMS (ESI-APCI) m/z 328,2(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,33 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 3H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 51

6-((E)-3-(3-((E)-2-metilbut-2-eniloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E51)

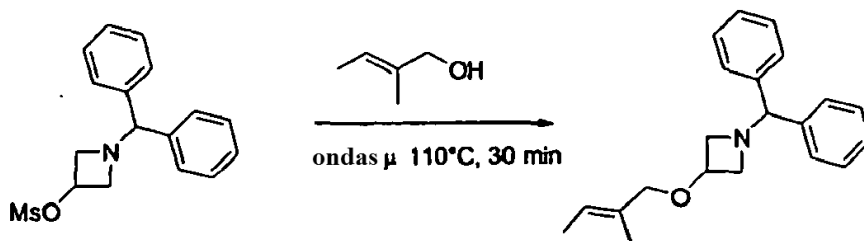
Etapa 1: (E)-2-Metilbut-2-en-1-ol



- 5 Se añadió borohidruro de sodio (1,08 g, 28,5 mmol) a una disolución de trans-2-metil-2-butenal (2,0 g, 23,8 mmol) en metanol (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se diluyó por adición de agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron cuidadosamente a sequedad (compuesto volátil). El producto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,2 g, 60%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 5,46-5,42 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 1,87 (s, OH), 1,62 (s, 3H), 1,57 (d, = 2 Hz, 3H).

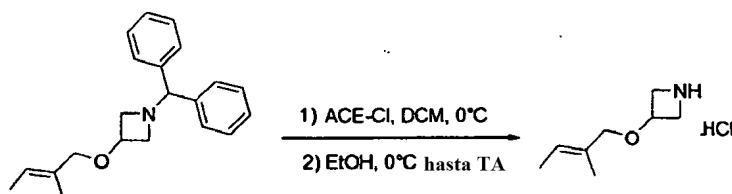
Etapa 2: (E)-1-Benzhidril-3-(2-metilbut-2-eniloxi)azetidina



- 15 Una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (447 mg, 1,41 mmol) en (E)-2-metilbut-2-en-1-ol (1,2 g, 14,1 mmol) se agitó bajo microondas a 110°C durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (290 mg, 67%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 308,2(M+H)⁺

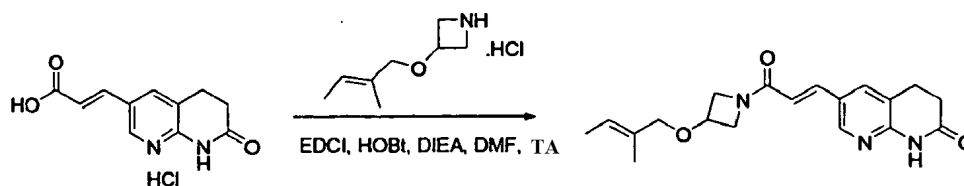
Etapa 3: Hidrocloruro de (E)-3-(2-metilbut-2-eniloxi)azetidina



- 20 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (107 µl, 1,0 mmol) a una disolución de (E)-1-benzhidril-3-(2-metilbut-2-eniloxi)azetidina (290 mg, 0,941 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas.
- 25 Se añadió luego etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en pentano (5 ml) y éter de petróleo (5 ml) para proporcionar un aceite incoloro (211 mg, cuantitativo).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 9,87 (br s, NH₂), 9,55 (br s, NH₂), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2 H), 4,02-4,0 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 1,63-1,60 (m, 6H).

Etapla 4: 6-((E)-3-(3-((E)-2-Metilbut-2-eniloxi)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de (E)-3-(2-metilbut-2-eniloxi)azetidina (168 mg, 0,94 mmol), EDCI (182 mg, 0,94 mmol), HOBT (132 mg, 0,94 mmol) y diisopropiletilamina (276 μ l, 1,58 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (161 mg, 0,63 mmol) en dimetilformamida (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2) como el eluyente. Después de triturar en éter dietílico, éter de petróleo y metanol, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (46 mg, 21%).

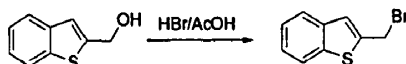
LCMS (ESI-APCI) 342,2 m/z (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,5 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,63 (d, J = 8 Hz, 3H). El CH₂ a 2,5 ppm es parcialmente ocultado por DMSO.

Ejemplo 52

(E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E52)

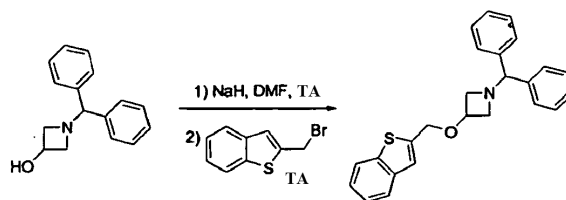
Etapla 1: 2-(Bromometil)benzo[b]tiofeno



HBr en ácido acético (6 ml) se añadió a una suspensión de benzo[b]tiofen-2-ilmetanol (1 g, 6,1 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, luego se diluyó por adición de cloroformo (20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato (20 x ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (1,3 g, cuantitativo).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,86 (s, 2H).

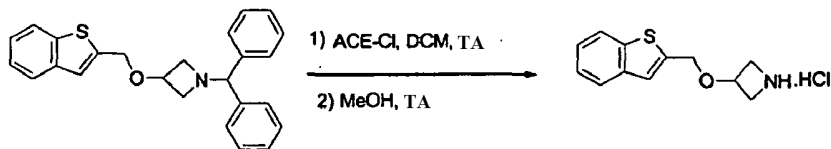
Etapla 2: 1-Benzhidril-3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 243 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidina-3-ol (727 mg, 3,0 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de una disolución de 2-(bromometil)benzo[b]tiofeno (1,38 g, 6 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1 a 8:2) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,04 g, 85%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 386,2(M+H)⁺

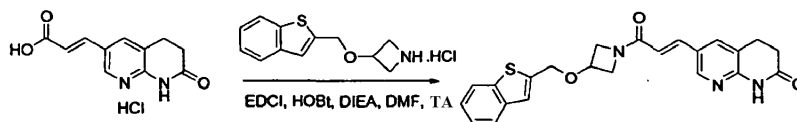
Etapa 3: Hidrocloruro de 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (322 μ l, 1,1 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (1,04 g, 2,7 mmol) en diclorometano (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió metanol (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego a sequedad y el residuo se trituró en éter de petróleo (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (600 mg, 90%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 8,92 (br s, NH), 8,77 (br s, NH), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 4,81 (s, 2H), 4,53-4,56 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,88-8,84 (m, 2H).

Etapa 4: (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-azetidina (136 mg, 0,76 mmol), EDCl (146 mg, 0,76 mmol), HOBT (103 mg, 0,76 mmol) y diisopropiletilamina (222 μ l, 1,27 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (130 mg, 0,51 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó luego por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (3 x 100 ml) y diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (1:0 a 95:5) como el eluyente. Después de triturar en acetona y metanol, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (112 mg, 45%).

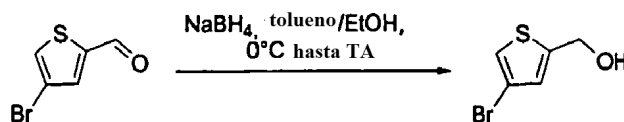
LCMS (ESI-APCI) m/z 420,2($M+H$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,71 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H).

Ejemplo 53

(E)-6-(3-(3-((4-Bromotiofen-2-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E53)

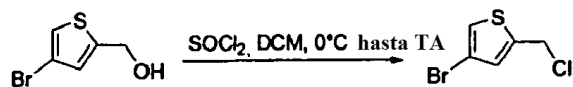
Etapa 1: 4-Bromotiofen-2-il)metanol



Se añadió borohidruro de sodio (594 mg, 15,7 mmol) a una disolución de 2-bromotiofeno-carboxaldehído (2,5 g, 13 mmol) en una mezcla de tolueno/metanol 16 ml, 1:1) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (7:3) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (2,47 g, 98%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 6$ Hz, 2H).

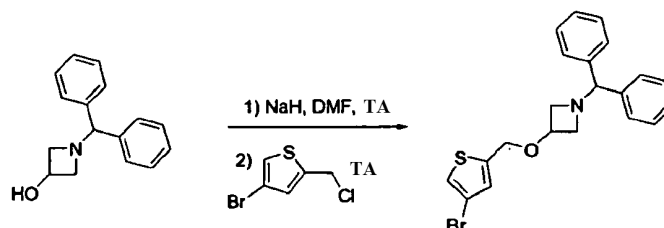
Etapa 2: 4-Bromo-2-(clorometil)tiofeno



Se añadió cloruro de tionilo (1,12 ml, 15,3 mmol) a una disolución de 4-bromotiofen-2-il)metanol (2,47 g, 12,8 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego por adición de agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,57 g, 95%) y se usó sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,72 (s, 2H).

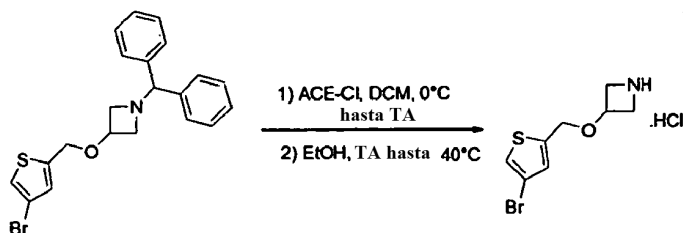
Etapa 3: 1-Benzhidril-3-((4-bromotiofen-2-il)metoxi)azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 167 mg, 4,18 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidin-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de una disolución de 4bromo-2-(clorometil)tiofeno (884 mg, 4,18 mmol) en disolución en dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (793 mg, 92%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 414,1; 416,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

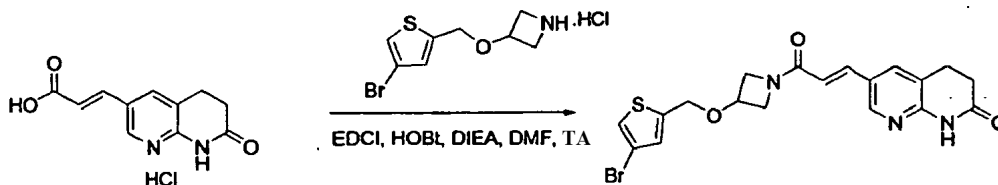
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-((4-bromotiofen-2-il)metoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (218 μl , 2,0 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-((4-bromotiofen-2-il)metoxi)azetidina (793 mg, 1,91 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C durante y durante 1 hora más a temperatura ambiente. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta precipitó de una mezcla de diclorometano/éter dietílico para proporcionar un sólido blanco (417 mg, 77%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm): 8,81 (br s, NH_2), 7,72 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H)

Etapas 5: (E)-6-(3-(3-((4-Bromotiofen-2-il)metoxi)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloreto de 3-((4-bromotiofen-2-il)metoxi)-azetidina (168 mg, 0,59 mmol), EDCI (113 mg, 0,59 mmol), HOBT (82 mg, 0,59 mmol) y diisopropiletilamina (171 μ l, 1,00 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,39 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en éter dietílico dar un sólido amarillo pálido (109 mg, 62%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 448,1; 450,0 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 54

(E)-6-(3-(3-((4-Clorotiofen-2-il)metoxi)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E54)

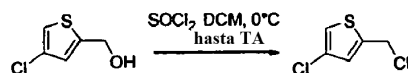
Etapas 1: (4-Clorotiofen-2-il)metanol



Se añadió hidruro de aluminio y litio (117 mg, 3,08 mmol) a una disolución de ácido carboxílico de 2-clorotiofeno (500 mg, 3,08 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó por adición de agua (10 ml) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (1N, 10 ml). La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (330 mg, 72%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

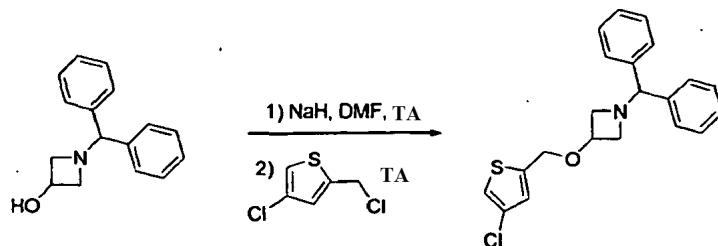
Etapas 2: 4-Cloro-2-(clorometil)tiofeno



Se añadió cloruro de tionilo (117 μ L, 1,60 mmol) en disolución en diclorometano (1 ml) a una disolución de (4-clorotiofen-2-il)metanol (140 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, 30 minutos a temperatura ambiente, luego durante 30 minutos y luego a 40°C. La mezcla de reacción se diluyó por adición de agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 x ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite anaranjado (165 mg, 77%) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H).

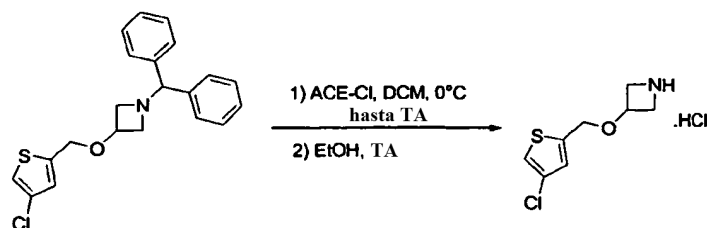
Etapa 3: 1-Benzhidril-3-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)-azetidina



Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 167 mg, 4,18 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-azetidina-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de una disolución de 4-cloro-2-(clorometil)tiofeno (884 mg, 4,18 mmol) en disolución en dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó por adición de acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (793 mg, 92%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 414,1; 416,1 ($M+H$)⁺

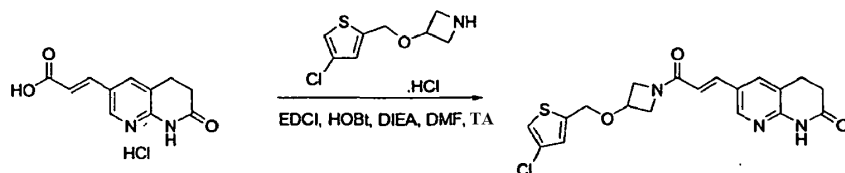
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (218 μ l, 2,0 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)azetidina (793 mg, 1,91 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C durante y durante 1 hora más a temperatura ambiente. Se añadió etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta precipitó de una mezcla de diclorometano/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (417 mg, 77%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,81 (br s, NH₂), 7,72 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H).

Etapa 5: (E)-6-(3-(3-((4-Clorotiofen-2-il)metoxi)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)-azetidina (141 mg, 0,59 mmol), EDCI (113 mg, 0,59 mmol), HOBT (82 mg, 0,59 mmol) y diisopropiletilamina (171 μ l, 1,00 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (100 mg, 0,39 mmol) en dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo finalmente se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 23%) en forma de un sólido amarillo pálido.

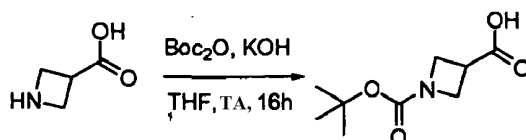
LCMS (ESI-APCI) m/z 404,1($M+H$)⁺

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,7 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 55

5 6-((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidina-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E55)

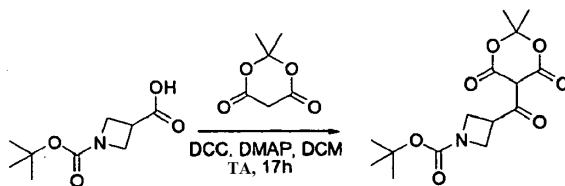
Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido azetidina-1,3-dicarboxílico



Se añadió di-terc-butildicarbonato (2,5 g, 11,88 mmol) a una disolución agitada de ácido 3-azetidina-carboxílico (1,0 g, 9,9 mmol) en una mezcla de THF / agua (12 ml : 2 ml) y KOH 1M (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró a sequedad. El producto bruto se repartió entre una disolución acuosa de NaOH 1N (10 ml) y éter dietílico (50 ml). La capa de éter se desechó y la capa acuosa se acidificó con disolución acuosa 3M de KHSO_4 hasta $\text{pH}=2$ y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,4 g, 70%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,64 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

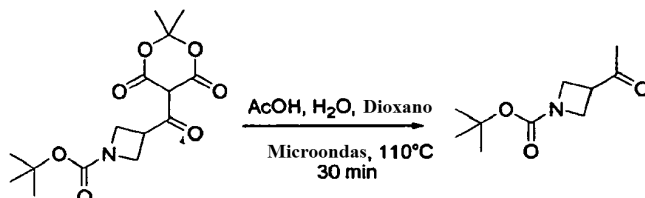
Etapa 2: Éster terc-butílico de ácido 3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxane-5-carbonil)-azetidina-1-carboxílico



Se añadieron sucesivamente ácido de Meldrum (0,85 g, 5,97 mmol), DCC (1,22 g, 5,97 mmol) y DMAP (1,45 g, 11,94 mmol) a una disolución de éster terc-butílico de ácido azetidina-1,3-dicarboxílico (1,2 g, 5,97 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de ciclohexano (25 ml). El precipitado de dicitclohexil urea se filtró y enjuagó luego con éter dietílico (100 ml). Los licores madre se diluyeron con DCM (100 ml) y se lavaron con una disolución 1M de HCl acuoso (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Después de la trituración en éter dietílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,9 g, 100%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,52-4,48 (m, 1H), 4,25-4,20 (t, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,41 (s, 9H).

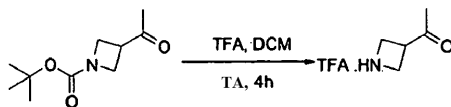
Etapa 3: éster terc-butílico de ácido 3-acetil-azetidina-1-carboxílico



Una disolución de ácido 3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxane-5-carbonil)-azetidina-1-carboxílico (1,0 g, 3,05 mmol) en una mezcla de ácido acético (0,5 ml), agua 0,25 ml y dioxano (3 ml) se agitó en microondas a 100°C durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el residuo se coevaporó con diclorometano (2 x 100 ml). El producto del título se obtuvo en forma de una goma incolora (600 mg, 100%).

LC-MS (ESI-APCI) m/z 308,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

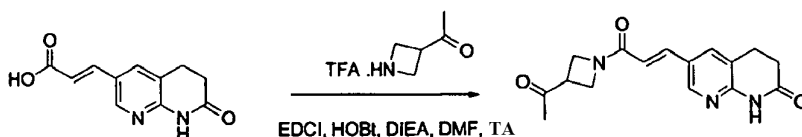
Etapa 4: 1-Azetidin-3-il-etanona TFA



Se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) a una suspensión de éster terc-butílico de ácido 3-acetil-azetidina-1-carboxílico (800 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró a sequedad para proporcionar el producto del título en forma de una goma incolora (800 mg, 100%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,02-4,06 (m, 4H), 3,75-3,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

Etapa 5: 6-[3-(3-Acetil-azetidín-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona

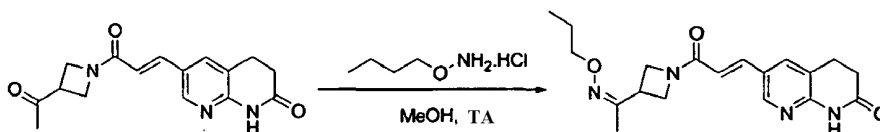


1-Azetidin-3-il-etanona TFA (700 mg, 3,54 mmol), EDCI (676 mg, 3,54 mmol), HOBt (477 mg, 3,54 mmol) y diisopropiletilamina (2,1 ml, 11,8 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de ácido hidrocórico de (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (600 mg, 2,36 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó luego por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se convirtió a una base con una disolución acuosa de carbonato sódico saturado hasta pH=12 y finalmente se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (1:0 a 95:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (354 mg, 50%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 390,1(M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 10,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41-7,37(d, 1H), 6,72-6,68 (d, 2H), 4,33-4,44 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,31-3,51 (m, 1H), 2,89-2,92 (t, 3H), 2,50 (t, 2H), 2,16 (s, 3H)

Etapa 6: 6-((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Se añadió hidrocórico de 1-(amino-oxi)-propano (32 mg, 0,29 mmol) a una disolución de (E)-6-(3-(3-acetilazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (61,3 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de metanol/diclorometano (8:2, 3,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (56,0 mg, 76%).

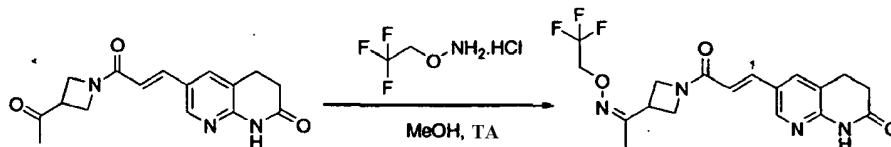
Relación de isómeros por HPLC 86:14, geometría no asignada (el isómero menor tiene el tiempo de retención más breve).

LCMS (ESI-APCI) m/z 357,2(M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (mezcla de 2 isómeros): δ (ppm): 10,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 3H), 3,48-3,44 (m, 1H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96-1,84 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 3H). El CH_2 a 2,5 ppm es parcialmente oculto por DMSO.

Ejemplo 56

6-((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-trifluoroetoxiimino) etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E56)



- 5 Se añadió hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetoxiamina (37 mg, 0,24 mmol) a una disolución de (E)-6-(3-(3-acetilazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) en metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, el residuo se diluyó por adición de diclorometano (50 ml) y disolución de bicarbonato sódico saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/metanol (95::5) como el eluyente para obtener el producto en forma de un sólido blanco (47 mg, 50%).

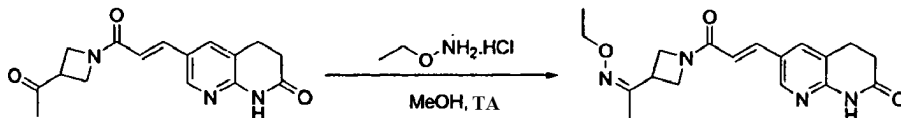
Relación de isómeros por HPLC 90:10, geometría no asignada (el isómero menor tiene el tiempo de retención más breve).

- 15 LCMS (ESI-APCI) m/z 397,1(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de 2 isómeros): δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04-1,95 (s, 3H).

Ejemplo 57

- 20 6-((E)-3-(3-((Z)-1-(Etoxiimino)etil)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E57)



- 25 Se añadió hidrocloreto de 1-(aminooxi)etano (23 mg, 0,23 mmol) a una disolución de (E)-6-(3-(3-acetilazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de metanol/diclorometano (8:2, 3,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/metanol (95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (20 mg, 35%).

Relación de isómeros por HPLC 87:13, geometría no asignada (el isómero menor tiene el tiempo de retención más breve).

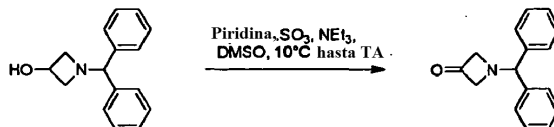
LCMS (ESI-APCI) m/z 343,1(M+H)⁺

- 30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de 2 isómeros): δ (ppm): 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39-3,99 (m, 6H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94-1,83 (s, 3H), 1,22-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 58

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-3-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E58)

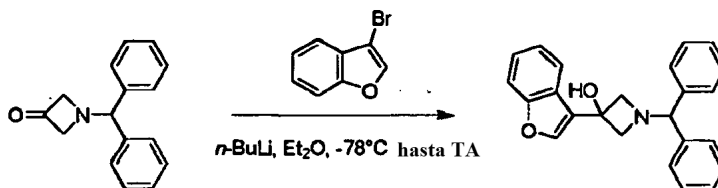
Etapa 1: 1-Benzhidrilazetidín-3-ona



- 5 Trietilamina (29,1 ml, 209 mmol) y una disolución de complejo de trióxido de azufre y piridina (21,3 g, 134 mmol) en DMSO (100 ml) se añadieron a 10°C a una disolución de 1-benzhidrilazetidín-3-ol (5,0 g, 20,9 mmol) en DMSO (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 10°C durante 45 minutos, luego a temperatura ambiente durante 4 horas, subsiguientemente se inactivó vertiendo en hielo triturado (□200 g) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las
- 10 capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (80:20 a 70:30) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillento (4,35 g, 88%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,50-7,20 (m, 10H), 4,60 (s, 1H), 4,01 (s, 4H).

Etapa 2: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-3-il)azetidín-3-ol



- 15 Se añadió una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (3,25 ml, 8,13 mmol) gota a gota a una disolución de 3-bromobenzofurán (1,0 g, 5,08 mmol) en éter dietílico (22 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78°C y luego se añadió gota a gota una disolución de 1-benzhidrilazetidín-3-ona (1,2 g, 5,08 mmol) en éter dietílico (10 ml) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C, luego se dejó entibiar
- 20 nuevamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se combinó con otra mezcla bruta que se obtuvo de la misma manera a partir de 3-bromobenzofurán (500 mg, 0,25 mmol). Los materiales brutos combinados se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/diclorometano (50:50 a 0:100) como el eluyente. El compuesto del título se
- 25 obtuvo en forma de un sólido amarillo pegajoso (761 mg, 40%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 356,2(M+H)⁺¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,13 (m, 13H), 4,53 (s, 1H), 3,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,42 (br s, 1H).

Etapa 3: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-3-il)-3-cloroazetidina

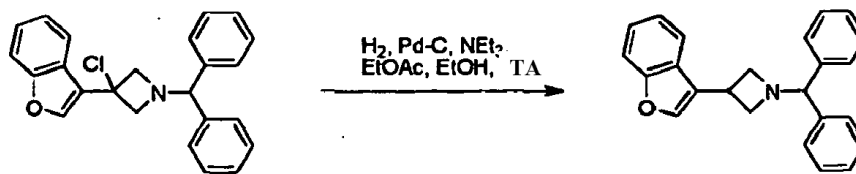


- 30 A una disolución de 1-benzhidril-3-(benzofuran-3-il)azetidín-3-ol (760 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió, a 0°C, trietilamina (387 µl, 2,78 mmol) y luego se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (216 µl, 2,78 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas
- 35 combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto bruto del título se obtuvo en forma de una goma amarilla (873 mg, 109%) para la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 374,1(M+H)⁺

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,17 (m, 13H), 4,58 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 4H).

Etapa 4: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-3-il)azetidina

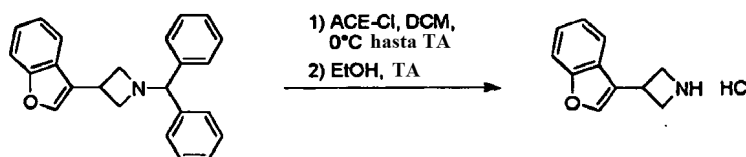


5 Una mezcla de 1-benzhidril-3-(benzofuran-3-il)-3-cloroazetidina obtenida como en la etapa anterior (873 mg, $\leq 2,14$ mmol), trietilamina (299 μl , 2,14 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (227 mg) en acetato de etilo (15 ml) y etanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno ($\square 1$ atm) durante 3 días. Después de eliminar el hidrógeno, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se filtró a través de Clarcel® y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano (50 ml) y se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio saturado acuoso (50 ml). La capa acuosa se retro-lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (100:0 a 95:5) como eluyente seguido por TLC preparativa sobre C18 de fase inversa, usando acetonitrilo/agua (90:10) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma amarilla (52 mg, 7%).

15 LCMS (ESI-APCI) m/z 340,2($M+H$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47-7,17 (m, 14H), 4,45 (s, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H).

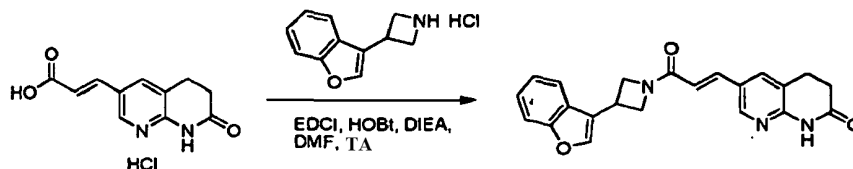
Etapa 5: Hidrocloruro de 3-(benzofuran-3-il)azetidina



20 Se añadió una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (18 μl , 0,16 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(benzofuran-3-il)azetidina (52 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de cloroformiato de 1-cloroetilo (8 μl , 0,07 mmol) y se siguió agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió etanol (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en *n*-pentano (2 x 2 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosado (42 mg, 130%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 174,1($M+H$) $^+$

Etapa 6: (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-3-il)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



30 Una mezcla de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (26 mg, 0,10 mmol), hidrocloruro de 3-(benzofuran-3-il)azetidina obtenido como en la etapa anterior (42 mg, $\leq 0,15$ mmol), EDCI (29,3 mg, 0,15 mmol), HOBT (20,7 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (105 μl , 0,61 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (100:0 a 97:3) como eluyente. Después de triturar en acetona (3 x 2 ml), la co-evaporación

con diclorometano (3 x 2 ml) y el secado a vacío, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8 mg, 21%).

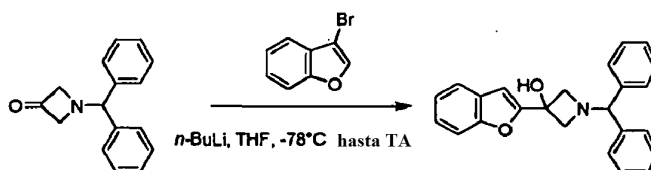
MS (ESI-APCI) m/z 374,1(M+H)⁺

5 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,32-8,31 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68-7,51 (m, 5H), 7,37-7,26 (m, 2H, superposición con CDCl₃), 6,49 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,49-4,46 (s, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 59

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E59)

Etapas 1: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-2-il)azetidin-3-ol

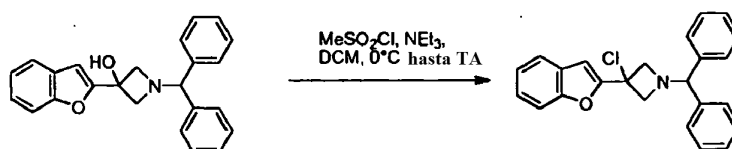


10 Se añadió una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (2,23 ml, 5,58 mmol) gota a gota a una disolución de 3-bromobenzofurán (1,0 g, 5,08 mmol) en THF (35 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y luego se añadió gota a gota una disolución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (1,2 g, 5,08 mmol, como se preparó en la etapa 1 del ejemplo FAB270) en THF (10 ml) a la misma temperatura. La disolución se dejó calentar
15 nuevamente hasta temperatura ambiente y durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/diclorometano (50:50 a 0:100) como el eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (230 mg, 13%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 356,2(M+H)⁺

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,60-7,17 (m, 14H), 6,79 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,95 (br s, 1H).

Etapas 2: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-2-il)-3-cloroazetidin-3-ol

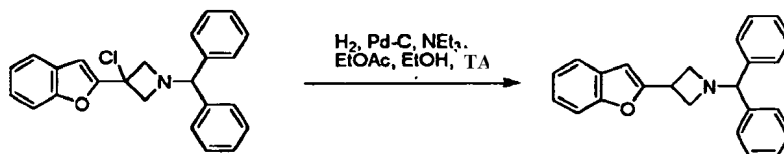


25 A una disolución de 1-benzhidril-3-(benzofuran-2-il)-3-cloroazetidin-3-ol (400 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (204 µl, 1,46 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió, a 0°C, gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (114 µl, 1,46 mmol) en diclorometano (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título bruto se obtuvo en forma de un sólido amarillo (430 mg, 102%) y se usó sin purificación adicional.

30 LCMS (ESI-APCI) m/z 374,1(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,58-7,10 (m, 14H), 6,77 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H).

Etapa 3: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-2-il)azetidina

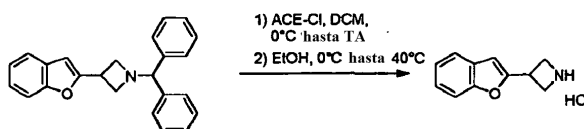


Una mezcla de 1-benzhidril-3-(benzofuran-2-il)-3-cloroazetidina (458 mg, 1,23 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (130 mg) en acetato de etilo (6 ml) y etanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (□ 1 atm) durante 1 día. Se añadió una cantidad adicional de paladio al 10% sobre carbono (130 mg) como también trietilamina (171 µl, 1,23 mmol) y la hidrogenación continuó bajo las mismas condiciones durante 3 días. Después de eliminar el hidrógeno, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se filtró a través de Clarcel® y se concentró. El residuo se recogió en diclorometano (30 ml) y se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio saturado acuoso (30 ml). La capa acuosa se retro-lavó con diclorometano (2 x 30 ml) y todas las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (100:0 a 95:5) como el eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma amarilla (111 mg, 27%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 340,2(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,52-7,17 (m, 14H), 6,50 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,91-3,59 (m, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H).

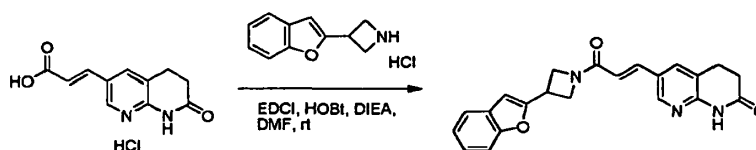
Etapa 4: Hidrocloruro de 3-(benzofuran-2-il)azetidina



Se añadió una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (36 µl, 0,33 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(benzofuran-2-il)azetidina (108 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió etanol (3 ml) a 0° C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0° C y durante 19 horas a temperatura ambiente y 4 horas a 40° C. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta se trituró en n-pentano (2 x 4 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosado (82 mg, 123%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS (ESI-APCI) m/z 174,2(M+H)⁺

Etapa 5: (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidina-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Una mezcla de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrilico (54 mg, 0,21 mmol), hidrocloruro de 3-(benzofuran-2-il)azetidina como se obtuvo en la etapa anterior (82 mg, ≤ 0,32 mmol), EDCI (61 mg, 0,32 mmol), HOBt (43 mg, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (181 µl, 1,06 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (100:0 a 97:3) como eluyente, TLC preparativa sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol (90:10) como eluyente y finalmente TLC preparativa sobre C18 de fase inversa usando acetonitrilo/agua (70:30) como eluyente. Después de triturar en acetona (3 x 3 ml) y co-evaporar con diclorometano (4 x 3 ml) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido beis (15 mg, 19%).

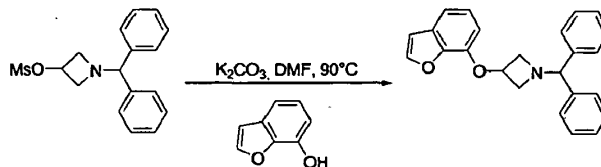
MS (ESI-APCI) m/z 374,1(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,36-8,33 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H, superposición con CDCl₃), 6,60 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,41-4,37 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 60

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-7-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E60)

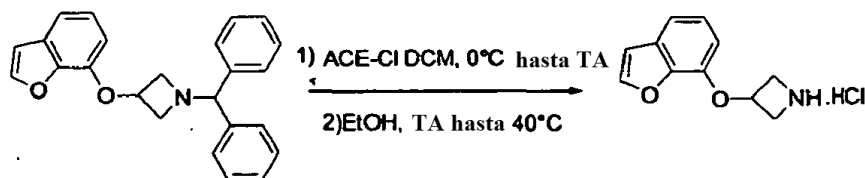
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(benzofuran-7-iloxi)-azetidina



- 5 Se añadieron carbonato de potasio (348 mg, 2,52 mmol) y benzofuran-7-ol (169 mg, 1,26 mmol) a una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (400 mg, 1,26 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90° D y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (5 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/diclorometano (1:0 a 2:8 a 0:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (350 mg, 69%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 356,2(M+H)⁺

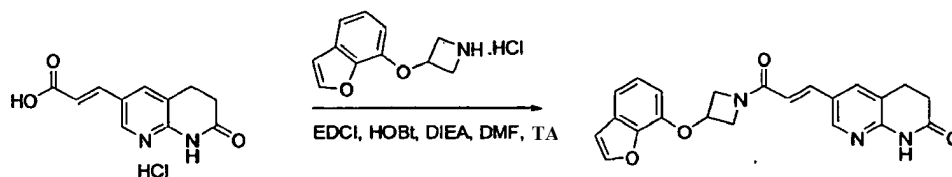
Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina



- 15 Se añadió una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (107 µl, 0,99 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina (349 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente y 3 horas a 40 ° C. Después de concentrar a sequedad, el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco
- 20 (193 mg, 87%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10,11 (s, NH₂), 9,98 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,42-4,35 (m, 2H).

Etapa 3: (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-7-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



- 25 Hidrocloruro de 3-(benzofuran-7-iloxi)-azetidina (190 mg, 0,84 mmol), EDCI (161 mg, 0,84 mmol), HOBT (113 mg, 0,84 mmol) y diisopropiletilamina (240 µl, 1,40 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (143 mg, 0,56 mmol) en dimetilformamida (14 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó luego por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (1:0 a 95:5) como el eluyente. Después de la trituración en éter dietílico y acetona, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (80 mg, 37%).
- 30

LCMS (ESI-APCI) m/z 390,1(M+H)⁺

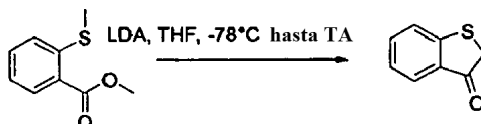
- 35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,61 (d, 8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,31-5,26

(m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,00 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 8 Hz, 2H).

Ejemplo 61

(E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E61)

5 Etapa 1': Benzo[b]tiofen-3-ol



Una disolución de 2-(metiltio)benzoato de metilo (.0 g, 22,00 mmol) en THF (60 ml) se añadió a una disolución de LDA recién preparada (2M en THF, 17,5 ml, 35 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido rosado (1,74 g, 53%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H).

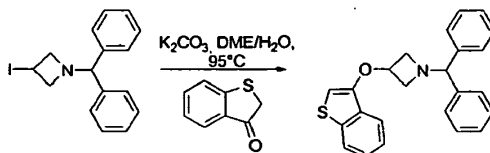
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-yodoazetidina



Se añadió yoduro de potasio (530 mg, 3,14 mmol) a una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (500 mg, 1,57 mmol) en una mezcla de agua (2,5 ml) y 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta reflujo y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (550 mg, 100%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 350,0(M+H)⁺

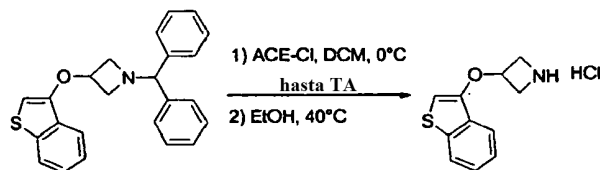
Etapa 2: 1-Benzhidril-3-(benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidina



Benzo[b]tiofen-3-ol (215 mg, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (237 mg, 1,72 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de 1-benzhidril-3-yodoazetidina (500 mg, 1,43 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 95°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó por adición de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (1:0 a 9:1) como el eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (220 mg, 21%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 372,1(M+H)⁺

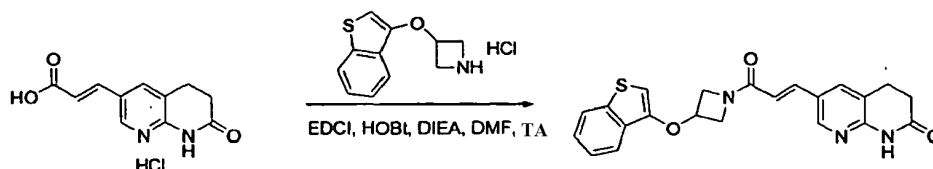
Etapa 3: Hidrocloruro de 3-(benzo[b]tiofen-3-iloxi)-azetidina



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (67.3 μ l, 0,621 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidina (220 mg, 0,592 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 40°C. Después de concentrar a sequedad, la mezcla bruta precipitó de una mezcla de diclorometano/pentano para proporcionar un sólido anaranjado pálido (140 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,96-7,63 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,15-5,18 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H).

Etapa 4: (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



Hidrocloruro de 3-(benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidina (140 mg, 0,58 mmol), EDCI (111 mg, 0,48 mmol), HOBT (78 mg, 0,58 mmol) y diisopropiletilamina (420 μ l, 2,41 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (123 mg, 0,48 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (98:2 a 95:5) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (52 mg, 26%).

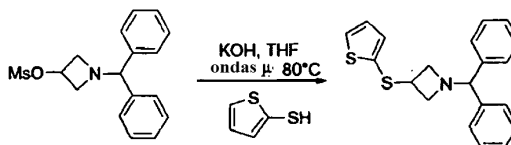
LCMS (ESI-APCI) m/z 406,1($M+H$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 62

(E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-iltio)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E62)

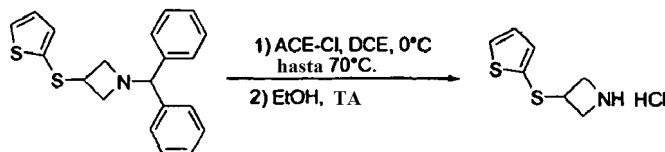
Etapa 1: 1-Benzhidril-3-(tiofen-2-iltio)-azetidina



Se añadieron hidróxido de potasio (141 mg, 2,52 mmol) y tiofeno-2-tiol (292 mg, 238 μ l) a una disolución de metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (400 mg, 1,26 mmol) solubilizada en THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó una primera vez bajo irradiaciones de microondas (100 W) a 80°C durante 30 minutos. Se añadieron hidróxido de potasio (141 mg, 2,52 mmol) y tiofeno-2-tiol (292 mg, 238 μ l) y la mezcla de reacción se agitó una segunda vez bajo irradiaciones de microondas (100 W) a 80°C durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (1:0 a 9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (160 mg, 37%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 338,1($M+H$) $^+$

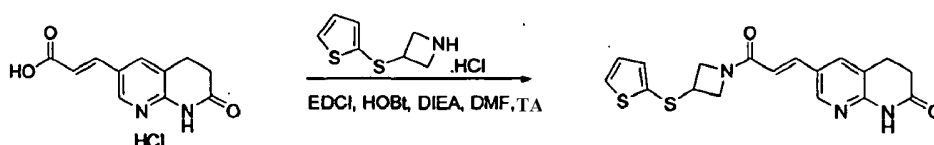
Etapa 2: Hidrocloruro de 3-(tiofen-2-iltio)-azetidina



Se añadió una disolución de cloroformiato de 1-cloroetilo (140 μ l, 1,3 mmol) a una disolución de 1-benzhidril-3-(tiofen-2-iltio)-azetidina (340 mg, 1,00 mmol) en dicloroetano (11 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas a 70°C. Se añadió etanol (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días adicionales a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, el residuo se trituró en pentano (2 x 20 ml) para dar un aceite pardo (171 mg, 81%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 9,87 y 8,44 (s, NH_2), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H).

Etapa 3: (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-iltio)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



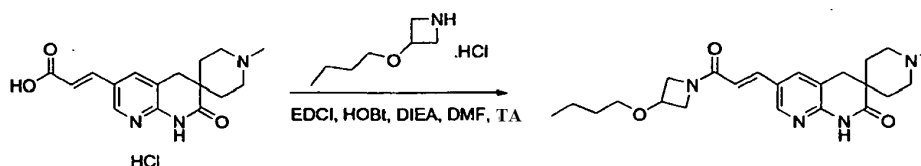
Se añadieron sucesivamente hidrocloruro de 3-(tiofen-2-iltio)-azetidina (170 mg, 0,82 mmol), EDCI (157 mg, 0,82 mmol), HOBT (110 mg, 0,82 mmol) y diisopropiletilamina (240 μ l, 1,36 mmol) a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (139 mg, 0,55 mmol) en dimetilformamida (14 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo (1:0 a 95:5) como eluyente. Después de triturar en acetona, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (114 mg, 37%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 372,1($M+H$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,44-4,72 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 63

(E)-6-(3-(3-Butoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidín]-2(4H)-ona (E63)



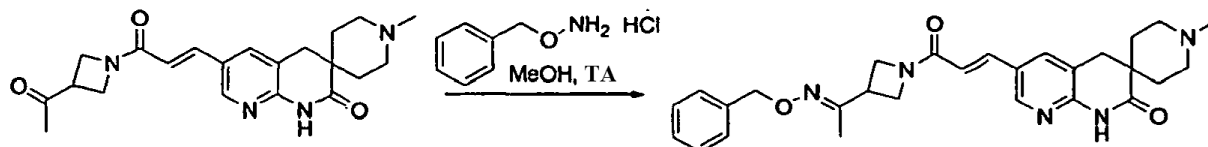
Hidrocloruro de 3-butoxiazetidina (33 mg, 0,20 mmol), EDCI (72 mg, 0,4 mmol), HOBT (54 mg, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (116 μ l, 0,66 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-acrílico (45 mg, 0,13 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y luego se diluyó por adición de acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (7:3 a 5:5) como eluyente. Después de la precipitación en DCM/ Et_2O y las trituraciones en acetona, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (10 mg, 17%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 413,3($M+H$) $^+$

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46-3,98 (m, 5H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 0,93 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

Ejemplo 64

- 5 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(benciloxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E64)



- 10 Se añadió hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (13,5 mg, 0,08 mmol) a una disolución de (E)-6-(3-(3-acetilazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (23,0 mg, 0,06 mmol) en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (9:1) como el eluyente. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido rosado (9 mg, 31%).

La relación de isómeros HPLC 88:12, el isómero principal adopta una configuración (E) (determinada por ¹HMR y experimentos NOE selectivos).

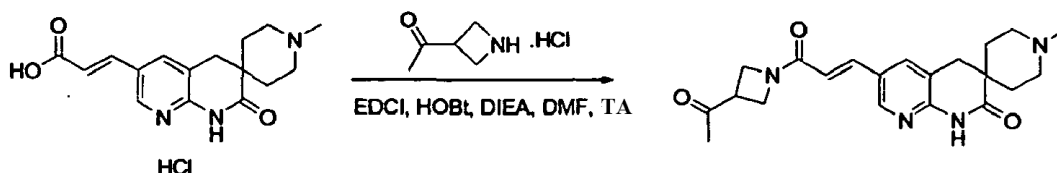
- 15 LCMS (ESI-APCI) m/z 488,3(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,36-7,37 (m, 5H), 6,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44-4,12 (m, 4H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 65

- 20 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E65)

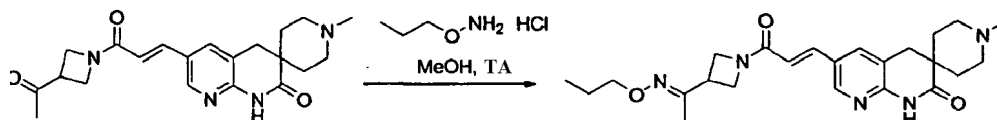
Etapla 1: (E)-6-(3-(3-Acetilazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona



- 25 Hidrocloreto de 1-(azetidin-3-il)etanona (110 mg, 0,8 mmol), EDCI (153 mg, 0,8 mmol), HOBt (108 mg, 0,8 mmol) y diisopropiletilamina (700 µl, 4,0 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloreto de ácido (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-6-il)acrílico (136 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol/amoniaco (91:0,1) como el eluyente. La precipitación en una mezcla de DCM/pentano demostró el aislamiento del producto del título en forma de un sólido amarillo (44,6 mg, 29%).

LCMS (ESI-APCI) m/z 383,3(M+H)⁺

Etapla 2: 1-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona



- 35 Hidrocloreto de 1-(aminooxi)propano (10,5 mg, 0,093 mmol) se añadió a una disolución de (E)-6-(3-(3-acetilazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (20,0 mg, 0,052 mmol) en metanol/diclorometano (1,5 ml, 9:1) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando

cloroformo/metanol (9:1) como el eluyente. Las trituraciones en acetona permitieron el aislamiento del producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (9 mg, 39%).

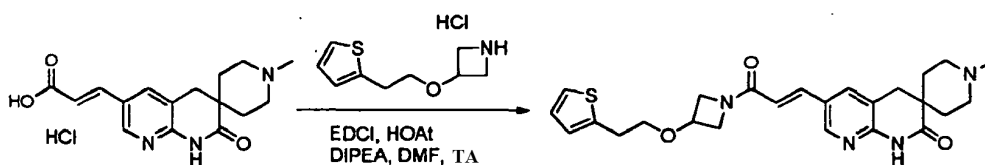
Relación de isómeros por HPLC 89:11, geometría no asignada (el isómero menor tiene el tiempo de retención más breve).

5 LCMS (ESI-APCI) m/z 440,3(M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de 2 isómeros): δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,41-3,28 (m, 5H), 2,88 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 Ejemplo 66

(E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidin-1-il)prop-1-en-1-il)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E66)



15 Hidrocloruro de 3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidina (0,377 g, 1,718 mmol), EDCI.HCl (0,658 g, 3,44 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,468 g, 3,44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,980 ml, 5,73 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de hidrocloruro de ácido (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico (0,387 g, 1,145 mmol) en DMF seca (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 días y luego se diluyó por adición de EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite anaranjado oscuro del cual precipitaron algunos sólidos (0,7g). El producto bruto se purificó usando LCMS preparativa (Waters X-Bridge 50x19 mm 5 μ m ODB en combinación con Waters X-Bridge 10x19mm 5 μ m, a un caudal de 25 ml/min; detección del producto por masas y señal UV; eluyente amoníaco 10 mM en agua milliQ a amoníaco 10 mM en MeCN gradiente 5% a 95%). Después de la liofilización, se obtuvo FAB306 en forma de un polvo tostado (53 mg, 10%) que incluso se contaminó por una impureza menor. Este material se agitó en 10 ml Et₂O durante 2 h, luego se separó por filtración y se secó en una corriente de aire para proporcionar FAB306 diana (22 mg, 4%), que fue puro de acuerdo con los análisis de LCMS y NMR.

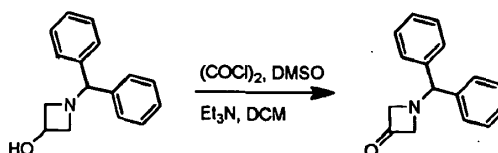
LCMS (ESI⁺): 467,2 (M+H)⁺

30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,29 (d, J=2Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,65 (d, J=2Hz, 1H), 7,59 (d, J=15Hz, 1H), 7,17 (dd, J=1Hz, 5Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,42 (d, J=15Hz), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,13 (t, J=4Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 2H + H₂O)

Ejemplo 67

(E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E67)

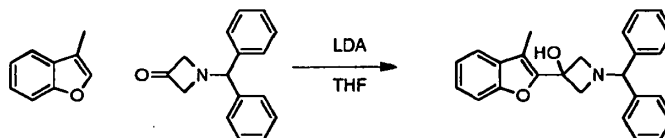
35 Etapa 1: 1-Benzhidrilazetidin-3-ona



40 A una disolución de DMSO (12,45 ml, 176 mmol) en DCM (150 ml) a -78 °C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (8,61 ml, 100 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota una disolución de 1-benzhidrilazetidin-3-ol (20 g, 84 mmol) en DCM (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C antes de añadir trietilamina (58,2 ml, 418 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado (150 ml), y luego se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1-benzhidrilazetidin-3-ona en bruto (20,8 g, 105%) en forma de un sólido amarillo.

LCMS (ESI⁺): m/z 238,2 (M+H)⁺

Etapla 2: 1-Benzhidril-3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidín-3-ol



Una disolución de 3-metilbenzofurán (550 mg, 4,16 mmol) en THF seco (17 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió LDA (1,8 M en THF/heptano/etilbenceno) (2,8 ml, 5,04 mmol) gota a gota bajo N_2 durante 5 min. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota 1-benzhidrilazetidín-3-ona (1,61 g, 6,78 mmol) durante 10 min. La reacción se agitó bajo N_2 a -78°C durante 15 min, y se dejó luego calentar hasta ta y se agitó durante 1,5 h. La reacción se inactivó con HCl 0,5N HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc, 5% $\rightarrow$ 35%), proporcionando el producto (472 mg, 31%) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (ESI^+): m/z 370,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

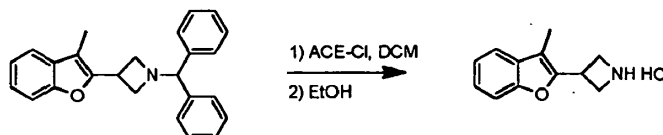
Etapla 3: 1-Benzhidril-3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidina



A una disolución enfriada (0°C) de 1-benzhidril-3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidín-3-ol (406 mg, 1,099 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron trietilsilano (1,775 ml, 10,99 mmol) y ácido trifluoroacético (1,630 ml, 22,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 23 h. Después de 18h, se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,6 ml, 4,73 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 sat. y DCM. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc, 0% $\rightarrow$ 30%), proporcionando el producto del título (244 mg, 63%) en forma de un sólido blanquecino.

LCMS (ESI^+): m/z 354,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

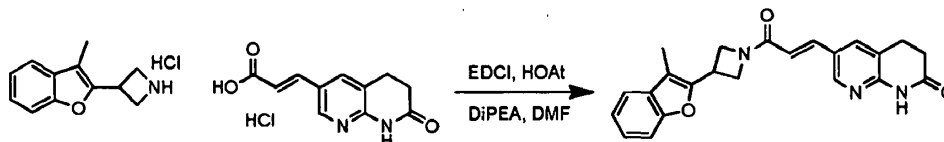
Etapla 4: Hidrocloruro de 3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidina



A una disolución enfriada (0°C) de 1-benzhidril-3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidina (52,0 mg, 0,147 mmol) en DCM (4 ml) bajo N_2 se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (18,0 μl , 0,167 mmol) y la reacción se agitó a ta bajo N_2 durante 4 h. Después se añadió EtOH y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 50°C durante 21 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituroó con Et_2O (3 x 5 ml), proporcionando el producto del título (20,4 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino.

LCMS (ESI^+): m/z 188,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapla 5: (E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



A una disolución de hidrocloruro de 3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidina (19,9 mg, 0,089 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron hidrocloruro de ácido (E)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrílico (15,8 mg, 0,062 mmol), EDCI.HCl (19,9 mg, 0,104 mmol), HOAt (14,0 mg, 0,103 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (58 μl , 0,339 mmol). La reacción se agitó a ta durante 21 h, después de lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se trituroó dos veces con Et_2O y se secó para proporcionar el compuesto del título (14,0 mg, 58%) en forma de un sólido anaranjado pálido.

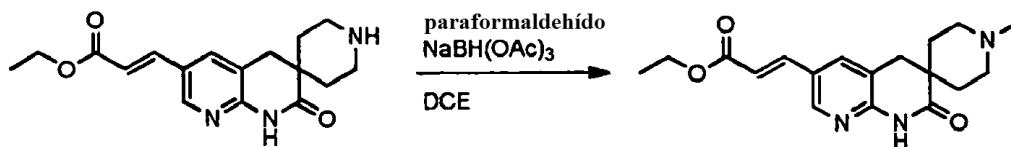
LCMS (APCI $^+$): m/z 388 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 8,82 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,26 (m, 2H, superposición parcial con señal de disolvente), 6,51 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 68

- 5 (E)-1'-Metil-6-(3-(3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E68)

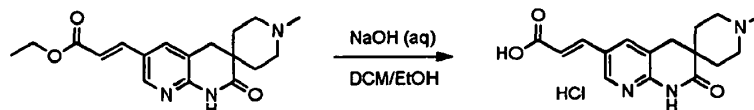
Etapas 1: 3-(1'-Metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo



- 10 A una suspensión de (E)-etil 3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato (99,8 mg, 0,316 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg, 0,656 mmol) y paraformaldehído (21 mg, 0,699 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente.

LCMS (ESI^+): 330,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

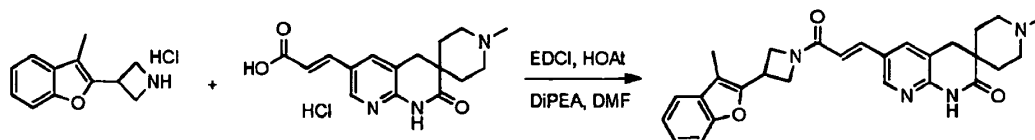
Etapas 2: Hidrocloruro de ácido (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico



- 20 A una disolución de 3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrilato de (E)-etilo (95 mg, 0,288 mmol) en DCM (2 ml) y EtOH (2 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (1 ml, 1,000 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche, después de lo cual la TLC (DCM/MeOH, 9:1) demostró conversión total. Después, la mezcla se concentró y el residuo se acidificó con HCl 1N (5 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos blancos resultantes se aislaron por filtración, se lavaron con H_2O y Et_2O y se secaron en el filtro. El producto (47 mg, 48%) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino.

- 25 LCMS (ESI^+): m/z 302,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Etapas 3: (E)-1'-Metil-6-(3-(3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona



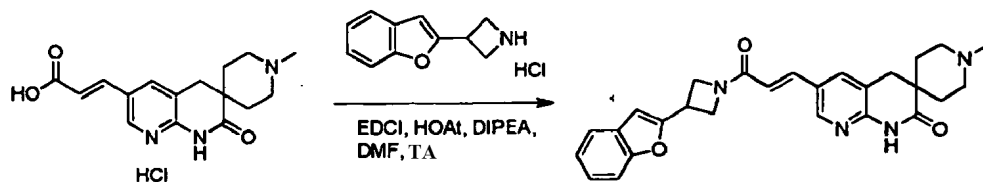
- 30 A una disolución de hidrocloruro de 3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidina (21,7 mg, 0,097 mmol) e hidrocloruro de ácido (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico (22,0 mg, 0,065 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron EDCI.HCl (18,9 mg, 0,099 mmol), HOAt (13,9 mg, 0,102 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (57 μl , 0,333 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 h, después de lo cual la mezcla se repartió entre DCM y H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH, 5% $\rightarrow$ 20%). El producto (10,6 mg, 35%) se obtuvo en forma de un polvo blanco.

LCMS (ESI^+): m/z 471,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 40 ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz): δ (ppm): 8,79 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (d, 15,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 7,7$, 12,4 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H, superposición con señal de disolvente), 6,54 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,95-1,50 (m, 4H, superposición con señal de H_2O).

Ejemplo 69

(E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidín]-2(4H)-ona (E69)



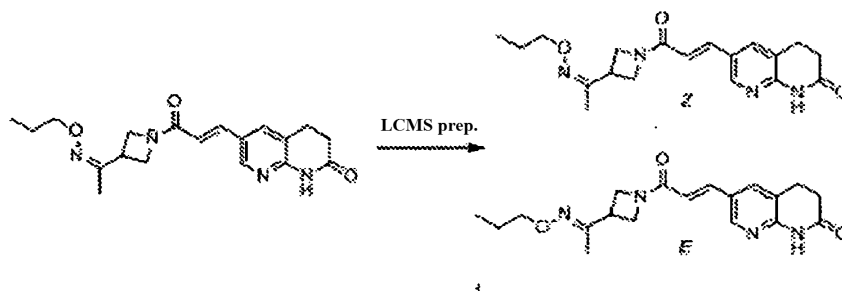
- 5 A una disolución de hidrocloreto de 3-(benzofuran-2-il)azetidina (30 mg, 0,086 mmol) e hidrocloreto de ácido y (E)-3-(1'-metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidina]-6-il)acrílico (20 mg, 0,059 mmol) en DMF seca (4 ml) se le añadieron EDCI.HCl (17,02 mg, 0,089 mmol), HOAt (12,09 mg, 0,089 mmol) y DIPEA (51 µl, 0,296 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y H₂O, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente de diclorometano/7M NH₃ en MeOH 98:2 a 95:5). El residuo se purificó adicionalmente por LCMS preparativa (Waters X-Bridge 50x19 mm 5µm ODB en combinación con Waters X-Bridge 10x19mm 5µm, a un caudal de 25 ml/min; detección del producto por masas y señal UV; eluyente amoníaco 10 mM en milliQ a amoníaco 10 mM en MeCN gradiente 5% a 95%), para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 9,6%).

LCMS (ESI⁺): no se observó masa diana.

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H, superposición con CDCl₃), 6,60 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (q, J=8,6 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 6,0 Hz and 10,3 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H, superposición con H₂O).

Ejemplos 70 y 71

6-((E)-3-Oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(iH)-ona (E70) y 6-((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E71)



- 25 Una mezcla isomérica (relación 87:13) de 6-((1E)-3-oxo-3-(3-(1-(propoxiimino)etil)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (162 mg, 0,455 mmol) se separó por LCMS preparativa (Waters X-Bridge 50x19 mm 5µm ODB en combinación con Waters Xbridge 10x19mm 5µm, a un caudal de 25 ml/min; detección del producto por masas y señal UV; eluyente amoníaco 10 mM en agua milliQ a amoníaco 10 mM en MeCN gradiente 5% a 95%). El primer isómero de elución (6,4 mg, 0,018 mmol) se identificó como el isómero Z (FAB311) y el segundo isómero de elución (89,0 mg, 0,25 mmol) se identificó como el isómero E (FAB310). Esta identificación se basó en la interacción débil de NOE que se observó entre el grupo metilo (1,91 ppm) y el extremo propilo (4,01 ppm) para el isómero E, que estuvo ausente en el espectro NOESY del isómero Z.

Isómero E (FAB310): LCMS (ESI⁺): 357,2 (M+H)⁺;

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 10,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Isómero Z (FAB311): LCMS (ESI⁺): 357,2 (M+H)⁺;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Datos del ensayo

5 1. Inhibición de FabI

Los compuestos de la invención son inhibidores útiles de la enzima bacteriana FabI.

La actividad inhibidora del compuesto de la enzima FabI se mide in vitro mediante la determinación de CI_{50} usando un ensayo basado en fluorescencia.

10 La proteína FabI de *S. aureus* se prepara y purifica usando métodos estándar para expresión de proteínas recombinantes después de clonar el gen en un vector de expresión procariota.

La actividad bioquímica de la enzima FabI se evalúa usando el siguiente método.

15 El tampón de ensayo "AB" contenía ADA 50mM (sal de monosodio de ácido N-(2-acetamido)iminodiacético) pH 6,5, ditiotretol 1mM, 0,006% Triton-X100 y NaCl 50mM. Los siguientes componentes se añaden en una placa Costar de poliestireno blanca (Ref 3912) hasta un volumen final de 55,5 μl : 1,5 μl de DMSO o inhibidor disuelto en DMSO y 54 μl de una mezcla FabI/NADPH/NADP $^+$ en AB. Después de 60 min de pre-incubación a temperatura ambiente, la reacción se inicia por adición de 5 μl de trans-2-octenil N-acetilcisteamina tioéster (t-o-NAC) hasta un volumen final de 60,5 μl . Esta mezcla de reacción está entonces compuesta por FabI 2nM, NADPH 40 μM (Sigma, N7505), NADP $^+$ 10 μM (Sigma, N5755), 100 μM t-O-NAC y el compuesto a una concentración definida. La intensidad de fluorescencia de NADPH ($\lambda_{\text{ex}}=360$ nm, $\lambda_{\text{em}}=520$ nm) se mide inmediatamente después de la adición de t-O-NAC (T0), y aproximadamente 50 min después (T50) con Fluostar Optima (BMG) como para lograr $\pm 30\%$ de conversión de NADPH. La actividad enzimática se calcula restando primero la señal T0 a T50 y luego restando la señal de fondo (FabI=0). Los porcentajes de inhibición se calculan contra las muestras no tratadas (Inhibidor =0) y las CI_{50} se ajustan a un modelo de equilibrio Langmuir clásico usando XLFIT (IDBS).

25 Tabla 1: Inhibición in vitro de enzima FabI de *S. aureus* recombinante por los compuestos seleccionados de fórmula (I)

Ejemplo	CI_{50} de inhibición de FabI(μM)
1	11
2	5,5
3	9,9
4	5,3
5	0,25
6	1,0
7	7,1
8	0,041
9	1,3
10	0,12
11	0,15
12	0,013
13	4,1

Ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de FabI(μM)
14	0,34
15	0,025
16	0,93
17	0,05
18	1,8
19	0,17
20	0,057
21	0,87
22	8,6
23	1,8
24	0,26
25	0,060
26	0,078
27	0,55
28	0,081

2. Actividad antibacteriana

5 Los compuestos de la invención son útiles como agentes antibacterianos que tienen un espectro selectivo de actividad in vitro contra cepas bacterianas que dependen de FabI y dianas relacionadas. Notablemente, los compuestos de la invención demuestran actividad contra *Staphylococcus aureus* incluidas cepas multirresistentes. La actividad se presenta como concentración inhibidora mínima (MIC) expresada en μg/ml y se determinó usando métodos de microdilución de caldo o dilución de agar.

Cepas

10 La actividad antibacteriana se determinó en cepas de una colección interna de Mutabilis. Una descripción de las cepas utilizadas en este estudio se expone en la Tabla 2:

Tabla 2: Descripción de cepas utilizadas en un estudio antibacteriano

Género	Especie	Id. de la cepa	Fenotipo	Genotipo	Suministrador
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	CIP 54.146	MSSA		CRBIP
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	NRS22	MRSA GISA, EryR, ClinR, SxtR, GmR, LevR	mecA+, USA600	NARSA
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	NRS100	MRSA TetR	mecA+	NARSA

Género	Especie	Id. de la cepa	Fenotipo	Genotipo	Suministrador
Staphylococcus	aureus	NRS119	MRSA LinR, GmR, SxtR, CipR	mecA+, G2576T	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS120	MRSA LinR, GmR, SxtR, CipR	mecA+, G2576T	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS121	MRSA LinR, CipR	mecA+, G2576T	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS123	MRSA TetR	mecA+, USA400	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS127	MRSA LinR, CipR, EryR	mecA+	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS128	MSSA PenR, EryR, ClinR	mecA-	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS130	MSSA EryR	mecA-	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS192	MRSA	mecA+	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS262	MSSA PenR	mecA-	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS269	MRSA TiqR, EryR, ClinR, CipR, GenR	mecA+	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS382	MRSA EryR, ClinR, CipR	mecA+, USA100	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS383	MRSA EryR, ClinR, TetR, SxtR, LevR, GmR	mecA+, USA200	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS384	MRSA EryR, TetR	mecA+, USA300	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS385	MRSA EryR, ClinR, TetR, SxtR, LevR, GmR	mecA+, USA500	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS386	MRSA EryR	mecA+, USA700	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS482	MRSA CipR, EryR, OxaR	USA300	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS483	MRSA	mecA+, SA1000	NARSA
Staphylococcus	aureus	NRS484	MRSA	mecA+, USA1100	NARSA

(NARSA= Red de resistencia antimicrobiana en Staphylococcus aureus, CRBIP= Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur)

MIC determinación usando el método de microdilución de caldo

Este protocolo cumple con la metodología de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) como se describe en el documento M7-A7 del CLSI. El compuesto que se va a ensayar se diluye de acuerdo con una serie geométrica de razón 2 en DMSO puro. Las diluciones se transfieren en microplacas de poliestireno estériles, seguida de bacterias de fase semilogarítmica en caldo Muller-Hinton ajustado por cationes (ca-MHB, Fluka, Referencia 90922) con un inóculo final de 5×10^5 cfu/ml. Las microplacas se incuban durante la noche a 35°C. MIC se define como la concentración más baja de agente antimicrobiano que previene completamente el desarrollo bacteriano visible. Todas las manipulaciones, excepto el manipuleo del compuesto (en DMSO puro), se realizan en condiciones estériles. La concentración final de DMSO en las placas es de 2%.

Tabla 3: Ejemplos representativos de MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Microdilución de caldo) por compuestos seleccionados de fórmula (I):

Ejemplo	S. aureus CIP 54.146
8	4
10	4
12	4
15	4

Determinación de MIC usando el método de dilución de agar

- 5 Este protocolo cumple con la metodología de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) como se describe en el documento M7-A7 del CLSI. El compuesto a ensayar se incorpora a un medio de agar Mueller-Hinton Agar (Fluka, Referencia 70191) a una concentración por placa de acuerdo con una serie geométrica de razón 2. Las placas se inoculan con bacterias de fase semilogarítmica (inóculo = 1×10^4 cfu/mancha) y se incuban durante la noche a 35°C . MIC se define como la concentración más baja de agente antimicrobiano que inhibe completamente el desarrollo bacteriano. Todas las manipulaciones, excepto el manipuleo del compuesto (en DMSO puro), se realizan en condiciones estériles. La concentración final de DMSO en las placas es de 2%. Se usa vancomicina como referencia.
- 10

Tabla 4: Ejemplos representativos de MIC ($\mu\text{g/ml}$) (dilución de agar) por los compuestos seleccionados (Ejemplos 12 y 15) de fórmula (I):

Cepas	Vancomicina	Ejemplo 12	Ejemplo 15
NRS22	4	4	4
NRS100	1	2	1
NRS119	1	2	2
NRS120	1	2	2
NRS121	1	2	2
NRS123	1	2	2
NRS127	1	2	2
NRS128	1	1	1
NRS130	1	2	2
NRS192	1	4	4
NRS262	1	4	4
NRS269	2	4	4
NRS382	1	4	4
NRS383	0,5	4	4

Cepas	Vancomicina	Ejemplo 12	Ejemplo 15
NRS384	1	4	4
NRS385	1	2	4
NRS386	1	4	4
NRS482	1	4	4
NRS483	1	4	4
In NRS484	1	4	4

Determinación de MIC usando el método de susceptibilidad

5 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) se determinaron por microdilución de caldo de acuerdo con los lineamientos de CLSI (CLSI, M100-20¹, M7-A8², M27-A3³). Los compuestos se ensayaron en el intervalo de 012-128 µg/ml. Las colonias se tomaron directamente de una placa de cultivo de segunda pasada y se preparó una suspensión equivalente al estándar 0,5 McFarland empleando disolución salina normal. La inoculación de las placas de MIC tuvo lugar al cabo de 15 minutos después del ajuste de la turbidez de la suspensión del inóculo. Los paneles se incubaron a 35 °C durante 16 a 20 horas antes de leer los criterios de valoración de MIC. Los compuestos de los Ejemplos 12, 29, 59, 63 y 66-71 se disolvieron en DMSO para preparar disoluciones iniciales de 5120 µg/ml. Estas disoluciones se diluyeron 1:10 en agua estéril hasta una disolución stock de 512 µg/ml. Las disoluciones stock se diluyeron además en el medio de caldo apropiado para las diluciones secuenciales utilizadas en los paneles de microdilución de caldo. Se ensayó *S.pneumoniae* en el caldo Mueller Hinton (MH) con 3% sangre de caballo lisada, y *C. albicans* se ensayó en medio RPMI-1640. Todos los demás organismos se ensayaron en caldo MH.

15 Tabla 5: Ejemplos representativos de MIC (µg/ml) (microdilución de caldo) de los compuestos de los Ejemplos 12, 29, 59, 63 y 66-71:

No	MSSA (IHMA#555189)	MRSA (IHMA#510059)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>S. pneumoniae</i> (ATCC 49619)	<i>C. albicans</i> (ATCC 90028)
12	1	1	1	> 128	> 128	> 128	> 128
29	0,5	0,5	0,5	> 128	> 128	> 128	> 128
59	0,06	0,06	0,06	64	64	32	128
63	1	1	1	64	64	64	128
66	0,25	0,5	0,25	64	64	64	64
67	0,06	0,06	0,06	> 128	> 128	128	> 128
68	0,5	0,5	0,5	> 128	> 128	128	> 128
69	1	1	1	> 128	> 128	128	> 128
70	0,5	0,5	0,5	> 128	> 128	> 128	> 128
71	8	4	4	> 128	> 128	128	> 128

Los compuestos más activos se hallaron en los Ejemplos 59 y 67 que exhibieron MIC de 0,06 µg/ml contra cepas MRSA y MSSA.

3. Actividad antibacteriana In vivo de los Ejemplos 12 y 15

Se empleó un modelo experimental de infección por S.aureus para evaluar la actividad antibacteriana de inhibidores de FabI.

5 En síntesis, los estudios in vivo se llevaron a cabo usando grupos de ratones suizos hembra neutropénicos de 5 semanas de vida (cinco ratones por grupo para cada condición).

10 La cepa Staphylococcus aureus susceptible a meticilina virulenta, ATCC 2921, se desarrolló hasta una fase exponencial en caldo de cultivo de soja triptica (TS). El cultivo bacteriano se diluye para obtener una suspensión bacteriana de $1-3 \times 10^5$ cfu/ml, se lava en suero fisiológico y luego se inocula a los ratones (100 µl por ratón) por inyección intramuscular. El recuento de inóculos se verificó disponiendo en placas diluciones de diez veces la suspensión en placas de agar de TS inmediatamente después de la inoculación.

El compuesto del Ejemplo 12 se disolvió y diluyó en una formulación que contenía 80% polietilenglicol (PEG) 400 y un volumen apropiado de la disolución (correspondiente a un nivel de dosis de 100 mg/kg de peso corporal), se administró por vía oral a cada ratón 1,5h después de la infección bacteriana. El grupo del control negativo recibió disolución al 80% de PEG400 sola y se usó Linezolid a 100mg/kg como el control positivo.

15 El compuesto del Ejemplo 15 se disolvió y diluyó en una formulación que contenía 10% sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 20% hidroxipropil beta ciclodextrina (HPCD) y un volumen apropiado de la disolución (correspondiente a un nivel de dosis de 50 mg/kg de peso corporal), se administró por vía subcutánea a cada ratón 1,5h después de la infección bacteriana. El grupo del control negativo recibió disolución al 10% de DMSO y al 20% de HPCD sola y se usó Linezolid a 50mg/kg como el control positivo.

20 Se registraron la salud y los signos clínicos de los ratones durante 20 h. Al final de este periodo, los ratones fueron sacrificados, se recuperó el músculo del muslo y se homogeneizó, y se determinó el recuento bacteriano por dilución de 10 veces y por el método de disposición en placas sobre placas de agar TS.

25 Todos los experimentos animales se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos institucionales. La actividad del compuesto se mide por su efecto en una dosis determinada para reducir la carga bacteriana en el muslo del ratón infectado.

Como se muestra en la Figura 1 con el compuesto del Ejemplo 12 a 100 mg/kg y en la Figura 2 con el compuesto del Ejemplo 15 a 50 mg/kg, los compuestos de la invención son capaces de proteger a ratones contra diseminación del muslo.

4. Análisis de unión HSA de los Ejemplos 12, 29, 59, 63 y 67-71 usando la columna de HSA quiral

30 Sistema de prueba

El sistema de prueba utilizado en este análisis fue una columna quiral de HSA.

Reactivos y sustancias químicas

35 Se obtuvieron KH_2PO_4 de fosfato de potasio monobásico y K_2HPO_4 trihidrato dibásico de potasio, $3\text{H}_2\text{O}$ de Sigma-Aldrich. DMSO, 2-propanol y azida de sodio se adquirieron de Sigma-Aldrich. El agua fue de grado MilliQ obtenida del sistema Millipore de Milli-Q Plus (Waters).

Preparación de reactivos

20 mM K_2HPO_4 : 3,484 g en 1 l de agua

20 mM KH_2PO_4 : 2,722 g en 1 l de agua

40 20 mM tampón de fosfato pH 7,0: 58,7% de 20 mM K_2HPO_4 + 41,3% de 20 mM KH_2PO_4 (el pH se ajusta si es necesario).

Preparación de disoluciones stock, calibración y muestras de control de calidad

Las disoluciones de los Ejemplos 12, 29, 59, 63 y 67-71 se prepararon en tampón de fosfato de potasio, pH 7,0 hasta concentraciones de 1 mM.

Equipos

45 Sistema de HPLC Alliance 2695 (Waters)

Detector de UV PDA 996 (Waters)

Columna quiral HSA 50 x 3,0 mm, 5 µm (Chromtec)

Escala AT261 (Mettler-Toledo)

medidor de pH easy seven (Mettler-Toledo)

Pipetman (Eppendorf)

Vórtex (Fisher-Bioblock)

5 Baño de ultrasonido

Viales de vidrio de 4 ml (Dutscher)

Viales de vidrio de 2 ml para cromatografía (Waters)

Parámetros de cromatografía de líquidos

La cromatografía de líquidos se usó de acuerdo con los parámetros que se muestran en la Tabla 6:

10 Tabla 6: Parámetros cromatográficos

Sistema de HPLC	Alliance 2695 (Waters)
Columna	Columna quiral HSA 50 x 3,0 mm, 5 µm (Chromtec)
Caudal	0.5 ml/min
Temperatura de la columna	37° C
Temperatura del automuestreador	Temperatura ambiente
Fase móvil	94% tampón de fosfato de potasio 20 mM pH7,0
	6% 2-propanol
Detección	Para cada compuesto desconocido, se determinó la longitud de onda óptima ($\lambda_{\text{máx}}$) y se efectuaron las detecciones subsiguientes al valor $\lambda_{\text{máx}}$ específico del compuesto
Volumen inyectado	10 µl
Softwares para monitoreo y procesamiento de datos	Empower2 (Waters)

Cálculo del porcentaje de unión

La relación entre el tiempo de retención (T_r) y el porcentaje de unión a albúmina (AB%) dependió del tiempo inactivo (T_0) y del factor de capacidad (k'):

$$15 \quad AB\% = [k'/(k'+1)]*100$$

en donde $k' = (T_r - T_0)/T_0$

La unión HSA se clasificó de la siguiente manera:

AB < 75%: Baja Unión

75% ≤ AB < 90%: Unión moderada

$$20 \quad AB \geq 90\%: \text{Alta unión}$$

Resultados

Los resultados del análisis de unión a HSA se exponen en la Tabla 7, en donde se puede observar que cinco compuestos tuvieron baja afinidad (E12, E29, E63, E70 y E71), tres compuestos tuvieron afinidad moderada (E59, E67 y E69) y un compuesto (E68) tuvo alta afinidad in vitro a albúmina humana.

5 Tabla 7: Datos de unión a HSA para los Ejemplos 12, 29, 59, 63 y 67-71

Número de ejemplo	T0 (min)	Tr (min)	k'	Unión a HSA (%)	Conclusión
E12	0,772	1,410	0,826	45,2	Baja Unión
E29	0,771	1,743	1,259	55,7	Baja Unión
E59	0,771	4,378	4,678	82,4	Unión moderada
E63	0,769	1,760	1,288	56,3	Baja Unión
E67	0,772	7,229	8,360	89,3	Unión moderada
E68	0,771	9,414	11,216	91,8	Alta unión
E69	0,771	6,734	7,730	88,5	Unión moderada
E70	0,771	1,219	0,580	36,7	Baja Unión
E71	0,772	1,084	0,404	28,8	Baja Unión

Referencias de lineamientos de CLSI

1. M100-S20

- 10 Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. documento de CLSI M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, PA 19087-1898 EE. UU..

2. M7-A8

- 15 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2009. Methods for Dilution Antimicrobial Test for Bacteria That Grow Aerobically; Octava edición estándar aprobada. documento CLSI M07-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087 EE. UU..

3. M27-A3

- Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009. Reference method for broth dilution antifungal broth susceptibility testing of yeasts-Tercera edición aprobada estándar. Documento CLSI M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, PA 19087-1898 EE. UU..

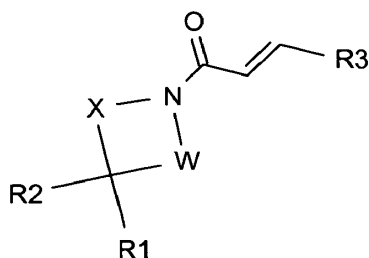
- 20 la invención abarca todas las combinaciones de grupos preferidos y más preferidos, y grupos y realizaciones de grupos más adecuados anteriormente mencionados.

- A lo largo de la memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, salvo que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprende" y variaciones tales como "que comprende" y "comprendiendo", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicado pero no la inclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 25 La solicitud de la cual esta descripción y las reivindicaciones forman parte se puede usar como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsiguiente pueden dirigirse a cualquier combinación de características descritas en este documento. Pueden adoptar la forma de reivindicaciones de uso, producto, composición o proceso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un compuesto de fórmula (I):



(I)

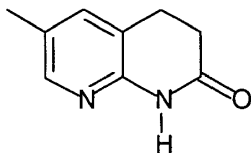
en la que:

- 5 W y X independientemente representan un enlace o un grupo $-(CH_2)_{1-4}$, de forma tal que W y X juntos contienen 1-5 átomos de carbono;
- R1 representa un H, F, CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dR_e$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $ONCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$, $SO_2NR_aR_b$, $-C(R_a)=N-O-R_f$, Y-Ar o un grupo Z-Het, en donde Ar representa fenilo o naftilo, Het representa un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y Y y Z independientemente representan un enlace o un enlazador seleccionado entre O, S, CO, alquilenilo (C_1-C_6), -O-alquilenilo (C_1-C_6), -CO-alquilenilo (C_1-C_6) o -ON=CR_d-alquilenilo (C_1-C_6), en donde dicho grupo R1 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R4;
- 10 - R2 representa un grupo H, F, CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dR_e$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $ONCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$ o $SO_2NR_aR_b$;
- R_a , R_b y R_c independientemente representan H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), o un grupo NR_aR_b que puede opcionalmente formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6);
- 20 - R_d y R_e independientemente representan H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6), halo-alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6) o alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6);
- R_f representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6) o -alquil (C_1-C_6)-Ar, en donde Ar representa fenilo o naftilo;- R4 representa halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, $OCOR_d$, OR_d , NR_aR_b , $ON=CR_dR_e$, NR_cCOR_d , NR_cCOOR_d , $ONCONR_aR_b$, $NR_cCONR_aR_b$, $NR_cSO_2R_a$, $S(O)_nR_a$ o $SO_2NR_aR_b$;
- 25 - n representa un número entero seleccionado entre 0 y 2;
- R3 es un anillo piridilo opcionalmente condensado a un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho heterociclo es aromático, parcialmente aromático o saturado, y en donde dicho grupo R3 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5;
- 30 - R5 se selecciona del grupo que consiste en F, CO_2R_d , COR_d , $CONR_aR_b$, OR_d , $=O$, NR_aR_b , NR_cCOR_d o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con F, CO_2R_d , $CONR_aR_b$, OR_d , NR_aR_b , NR_aCOR_d o Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6), o dos grupos R5 junto con el átomo al que están unidos pueden formar un grupo Het opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6);
- 35 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, con la salvedad que el compuesto sea distinto de sal del ácido 3-[6-(Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-2-il]-1-(piperidin-1-il)-propenona trifluoroacético o 3-(6-Benzo[b]tiofen-2-il)-piridin-3-il)-1-(piperidin-1-il)propenona.
2. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1, en donde W y X ambos representan CH_2 .
3. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en donde R1 representa un grupo H, F, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), OR_d , $S(O)_nR_a$, $-C(R_a)=N-O-R_f$, Y-Ar o Z-Het, donde cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R4.
- 40 4. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 3, en donde R1 representa OR_d , Z-Het o $-C(R_a)=N-O-R_f$.

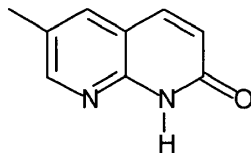
5. Un compuesto según lo definido en cualquier reivindicación precedente, en donde R2 representa un grupo H o alquilo OR_d.

6. Un compuesto según lo definido en cualquier reivindicación precedente, en donde R4 representa halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆).

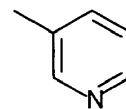
5 7. Un compuesto según lo definido en cualquier reivindicación precedente, en donde R3 representa un heterociclo de fórmula (a), (b), (c), (d), (f), (i), (j) o (k):



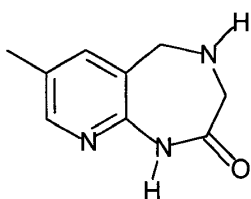
(a)



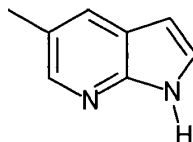
(b)



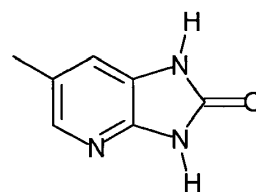
(c)



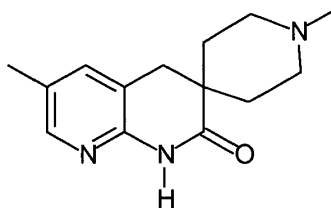
(d)



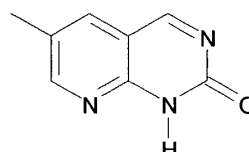
(f)



(i)



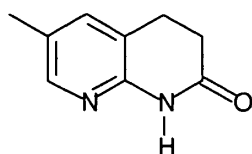
(j)



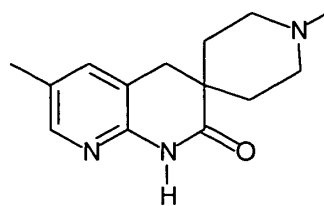
(k)

10 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R5.

8. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 7, en donde R3 representa un heterociclo de fórmula (a) o (j):



(a)



(j)

cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o además sustituido según corresponda, con uno más grupos R5.

15 9. Un compuesto de fórmula (I) según lo definido en la reivindicación 1, que es:

6-(((1E)-3-Azetidin-1-il-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E1);

6-(((1E)-3-Oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E2);

6-(((1E)-3-Oxo-3-piperidin-1-ilprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E3);

6-(((1E)-3-[4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E4);

20 6-(((1E)-3-[4-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E5);

- 6-(((1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxiazetidín-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E6);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-(2-fenilpirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E7);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-(4-propilpiperidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E8);
- 6-(((1E)-3-[[3-(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E9);
- 5 6-(((1E)-3-Oxo-3-(3-fenoxipirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E10);
- 6-(((1E)-3-[3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E11);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(2-tienilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E12);
- 6-(((1E)-3-[2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E13);
- 6-(((1E)-3-[4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E14);
- 10 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(pentiloxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E15);
- 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E16);
- 6-(((1E)-3-[3-(Benciloxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E17);
- 6-(((1E)-3-[2-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E18);
- 6-(((1E)-3-[3-[(2-Metilprop-2-en-1-il)oxi]azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E19);
- 15 6-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E20);
- 6-(((1E)-3-[3-(((1E)-1-Metil-2-pirimidin-2-iletilideno)amino)oxi]azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E21);
- 6-(((1E)-3-[3-(Pentilsulfonil)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E22);
- 5-(((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-amina (E23);
- 20 N-(5-((1E)-3-Oxo-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidín-1-il]prop-1-en-1-il]piridin-2-il)acetamida (E24);
- 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo (E25);
- 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E26);
- 25 6-[(1E)-3-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida (E27);
- 3-((Hidroximetil)-6-[(1E)-3-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E28);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E29);
- 30 (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3-(tiofen-2-il)propoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E30);
- (E)-6-(3-(3-((3-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E31);
- 6-[3-(3-(4-Metil-tiofen-2-ilmetoxi)-azetidín-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridin-2-ona (E32);
- (E)-6-(3-(3-((5-Metiltiofen-2-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E33);
- (E)-6-[3-(2-Metoxietoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E34);
- 35 (E)-6-[3-(3-Metoxipropoxi)azetidín-1-il]-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E35);
- (E)-6-[3-(3-Butoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E36);
- (E)-6-[3-(3-Isobutoxiazetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E37);
- (E)-6-(3-(3-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E38);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiazol-5-ilmetoxi)azetidín-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E39);

- (E)-6-(3-(3-(Furan-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E40);
- (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E41);
- 5 (E)-7-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (E42);
- 2-(2-Oxo-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de (E)-etilo (E43);
- (E)-3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-6-(3-oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (E44);
- 10 (E)-3-(3-((Dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (E45);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (E46);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E47);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E48);
- 6-(((E)-3-(3-((E)-But-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E49);
- 15 6-(((E)-3-(3-((Z)-But-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E50);
- 6-(((E)-3-(3-((E)-2-Metilbut-2-eniloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E51);
- (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E52);
- (E)-6-(3-(3-((4-Bromotiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E53);
- (E)-6-(3-(3-((4-Clorotiofen-2-il)metoxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E54);
- 20 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E55);
- 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E56);
- 6-(((E)-3-(3-((Z)-1-(Etoxiimino)etil)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E57);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-3-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E58);
- 25 (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E59);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-7-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E60);
- (E)-6-(3-(3-(Benzo[b]tiofen-3-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E61);
- (E)-6-(3-Oxo-3-(3-(tiofen-2-iltio)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E62);
- (E)-6-(3-(3-Butoxiazetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1'-metil-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E63);
- 30 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(benziloxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E64);
- 1'-Metil-6-((E)-3-oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E65);
- (E)-1'-Metil-6-(3-oxo-3-(3-(2-(tiofen-2-il)etoxi)azetidin-1-il)prop-1-en-1-il)-1H-spiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E66);
- 35 (E)-6-(3-(3-(3-Metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E67);
- (E)-1'-Metil-6-(3-(3-(3-metilbenzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E68);
- (E)-6-(3-(3-(Benzofuran-2-il)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1'-metil-1H-espiro[[1,8]naftiridina-3,4'-piperidin]-2(4H)-ona (E69);
- 40 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E70); o

6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((Z)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E71);

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de fórmula (I) según lo definido en la reivindicación 9, que es 6-(((E)-3-Oxo-3-(3-((E)-1-(propoxiimino)etil)azetidin-1-il)prop-1-enil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (E70).

5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en terapia.

13. Un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 sin la salvedad para uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

10 14. Un compuesto de fórmula (I) para uso según la reivindicación 13 en combinación con uno o más de otros medicamentos.

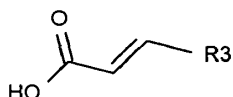
15. Un compuesto de fórmula (I) para uso según la reivindicación 14, en donde los otros medicamentos son antibióticos.

15 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 sin la salvedad para uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

17. Un compuesto o composición para uso según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde dicha infección microbiana es una infección humana o animal por patógenos microbianos del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. intermedius*, *P. multocida*, *B. bronchiseptica*, *M. haemolytica*, *A. pleuropneumoniae*., *Mycobacterium tuberculosis* y *Plasmodium falciparum*.

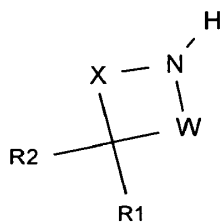
20 18. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

(a) someter a reacción un compuesto de fórmula (II):



(II)

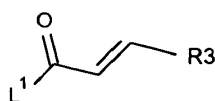
25 en donde R3 es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



(III)

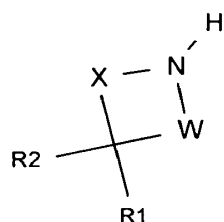
en donde W, X, R1 y R2 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I); o

(b) someter a reacción un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

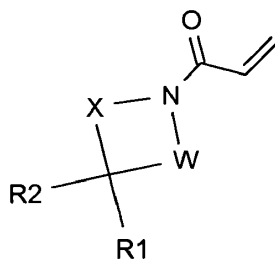
30 en donde R3 es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L¹ representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde W, X, R1 y R2 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I); o

(c) someter a reacción un compuesto de fórmula (V):



(V)

- 5 en donde W, X, R1 y R2 son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula L²-R3, en donde L² representa un grupo saliente adecuado; opcionalmente de allí en más seguido por:

(d) desprotección de un derivado protegido del compuesto (I); y opcionalmente de allí en más seguido por:

(e) interconversión de un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I).