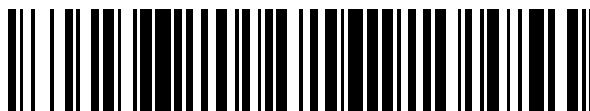


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 148**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/227** (2006.01)

**C07D 215/48** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07859501 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2094267**

54 Título: **Derivados de 4-(1-amino-etil)-cicloexilamina**

30 Prioridad:

**22.12.2006 WO PCT/IB2006/055026**

**13.07.2007 WO PCT/IB2007/052805**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2015**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
GEWERBESTRASSE 16  
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;  
RUEEDI, GEORG;  
SURIVET, JEAN-PHILIPPE y  
ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

### Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 542 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(1-amino-etil)-ciclohexilamina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-(1-amino-etil)-ciclohexilamina, a composiciones farmacéuticas antibacterianas que las contienen y al uso de estos compuestos en la producción de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo entre otros; bacterias y micobacterias Gram positivas y negativas aeróbicas y anaeróbicas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre los microorganismos, la que ha llevado a producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y los comportamientos socio-económicos exacerban el problema del desarrollo de resistencias mediante la creación de situaciones de crecimiento lento para los microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y mediante la provisión de reservorios huésped de largo plazo, por ejemplo en pacientes inmunodeprimidos.

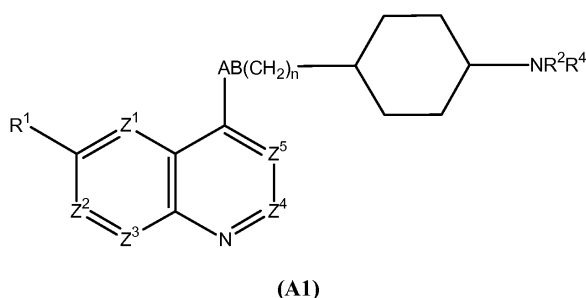
En las instalaciones hospitalarias, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, y *Pseudomonas aeruginosa*, importantes fuentes de infecciones, se hacen resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto son más difíciles, cuando no imposible de tratar:

- *S. aureus* es resistente a los  $\beta$ -lactamos, quinolonas y ahora incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está haciendo resistente a la penicilina o a los antibióticos quinolona e incluso a las nuevos macrólidos;
- *Enterococci* son resistentes a la quinolona y a la vancomicina y los antibióticos  $\beta$ -lactamo son ineficaces en contra de estas cepas;
- *Enterobacteriaceae* son resistentes a cefalosporina y a quinolona;
- *P. aeruginosa* es resistente a  $\beta$ -lactamos y a quinolona.

Más aún, la incidencia de cepas Gram negativas resistentes a múltiples fármacos tales como las *Enterobacteriaceae* y la *Pseudomonas aeruginosa*, está constantemente aumentando y nuevos organismos emergentes tales como *Acinetobacter spp.* y *C. difficile*, que han sido seleccionados durante terapia con los antibióticos actualmente empleados, se están convirtiendo en un verdadero problema en las instalaciones hospitalarias. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica de nuevos agentes antibacterianos que solucionen los bacilos Gram negativos resistentes a múltiples fármacos tales como *A. baumannii*, *E. Coli* productores de ESBL y especies *Klebsiella* y *pseudomonas aeruginosa* (*Clinical Infectious Diseases* (2006); 42657–68).

De manera adicional, los microorganismos que causan infecciones persistentes están siendo reconocidos cada vez más como agentes causantes o como cofactores de enfermedades crónicas severas tales como úlceras pépticas o enfermedades coronarias.

El documento n° WO 03/087098 describe, entre otros, compuestos de fórmula general (A1)



en la que

uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  es N, uno es  $CR^{1a}$  y el resto son CH, o uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  es  $CR^{1a}$  y el resto son CH;

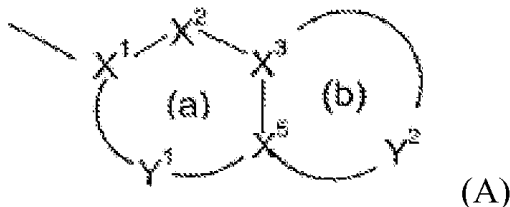
$R^1$  y  $R^{1a}$  pueden notablemente ser seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, siempre que cuando  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  son  $CR^{1a}$  o CH, entonces  $R^1$  no sea hidrógeno;

n es 0 o 1 y AB pueden representar notablemente un radical  $CR^6R^7-CR^8R^9$  en el que cada uno de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  es seleccionado independientemente de H; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono; halo; trifluorometilo; azido; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquenilcarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono; hidroxi, amino o aminocarbonilo que puede estar sustituido; alquenilsulfonilo de 2 a 6 átomos de carbono; o aminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el que el grupo amino está sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; o  $R^6$  y  $R^8$  en conjunto representan un enlace y  $R^7$  y  $R^9$  son tal como se les

define anteriormente;

$R^2$  puede ser hidrógeno, y

$R^4$  puede ser un grupo  $-U-R^5_2$  en el cual  $R^5_2$  es un sistema (A) de anillo carbocíclico o heterocíclico, bicíclico opcionalmente sustituido



que contienen hasta cuatro heteroátomos en cada anillo en el cual al menos uno de los anillos (a) y (b) es aromático,

$X^1$  es C o N cuando forma parte de un anillo aromático o  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

$X^2$  es N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO o  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o puede adicionalmente ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

$X^3$  y  $X^5$  son independientemente N o C;

$Y^1$  es un grupo de enlace de 0 a 4 átomos, cada átomo de los cuales se selecciona independientemente de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO y  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o de manera adicional puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático,

$Y^2$  es un grupo de enlace de 2 a 6 átomos, siendo cada átomo de  $Y^2$  seleccionado independientemente de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO y  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o de manera adicional puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada  $R^{13}$  puede ser notablemente un hidrógeno;

cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  puede ser notablemente un hidrógeno;

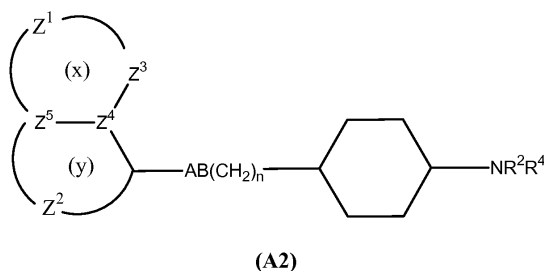
cada x es independientemente 0, 1 o 2;

U es CO,  $SO_2$  o  $CH_2$ ; o

$R^4$  también puede ser un grupo  $-X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}-X^{4a}$ , en el que grupo  $X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}$  puede, notablemente ser  $CH_2CH=CH$  o  $COCH=CH$  y  $X^{4a}$  puede ser notablemente un fenilo sustituido uno a tres veces, en el que los sustituyentes son seleccionados notablemente de átomos de halógeno;

cuyos compuestos de la fórmula (A1) pueden ser empleados como antibacterianos.

El documento n° WO 2004/002992 describe, entre otros, compuestos de fórmula general (A2)



en la que

ambos anillos (x) y (y) pueden ser aromáticos,

$Z^1$  puede ser un grupo de enlace de 3 átomos, en donde cada átomo puede ser seleccionado independientemente de N y CH,

$Z^2$  puede ser un grupo de enlace de tres átomos, en donde cada átomo puede ser seleccionado independientemente de N y CH,

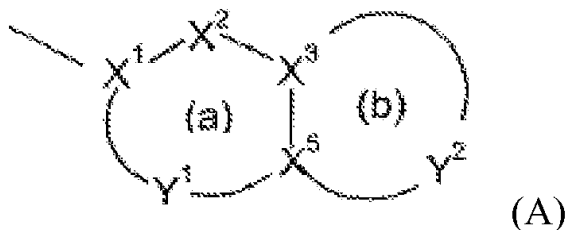
$Z^3$  puede ser CH,

$Z^4$  y  $Z^5$  pueden ambos ser átomos de carbono,

n es 0 o 1 y AB representan notablemente un radical  $CR^6R^7-CR^8R^9$  en el que cada uno de  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente de H; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono; halo; trifluorometilo; azido; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; alcocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono; alqueniloxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono; alquenilcarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono; hidroxi, amino o aminocarbonilo que pueden estar sustituidos; alquenisulfonilo de 2 a 6 átomos de carbono; o aminosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el que el grupo amino está sustituido opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; o  $R^6$  y  $R^8$  en conjunto representan un enlace y  $R^7$  y  $R^9$  son como se define anteriormente;

$R^2$  puede ser hidrógeno, y

$R^4$  puede ser un grupo  $-U-R^5$  en el que U puede ser  $CH_2$  y  $R^5$  es un sistema (A) de anillo carbocíclico o heterocíclico, bicíclico opcionalmente sustituido



5 que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo en el cual al menos uno de los anillos (a) y (b) es aromático,

$X^1$  es C o N cuando forma parte de un anillo aromático o  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

$X^2$  es N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO o  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o adicionalmente puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

10  $X^3$  es N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO o  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o adicionalmente puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

$Y^1$  es un grupo de enlace de 0 a 4 átomos, cada uno de los cuales es seleccionado independientemente de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO y  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o de manera adicional puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático,

15  $Y^2$  es un grupo de enlace de 2 a 6 átomos, cada átomo de  $Y^2$  se selecciona independientemente de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO y  $CR^{14}$  cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o de manera adicional puede ser  $CR^{14}R^{15}$  cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada  $R^{13}$  puede ser notablemente un hidrógeno;

cada uno de  $R^{14}$  y  $R^{15}$  pueden ser notablemente un hidrógeno;

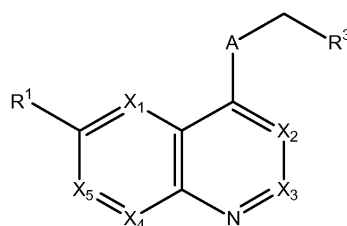
20 cada x es independientemente 0, 1 o 2;

U es CO,  $SO_2$  o  $CH_2$ ;

$R^4$  también puede ser un grupo  $-X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}-X^{4a}$  en el que el grupo  $X^{1a}-X^{2a}-X^{3a}$  puede ser notablemente  $CH_2CH=CH$  o  $COCH=CH$  y  $X^{4a}$  puede ser notablemente un fenilo sustituido uno a tres veces con sustituyentes que son seleccionados notablemente de átomos de halógeno;

25 cuyos compuestos de la fórmula (A2) pueden ser empleados como antibacterianos.

El documento nº WO 2004/035569 describe compuestos antibacterianos de fórmula (A3)



(A3)

en la que

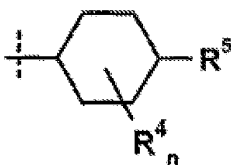
$R^1$  representa notablemente un grupo alcoxi;

30 cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  representan independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo  $CR^2$ ;

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquiloilo o un grupo heteroalquiloilo;

A notablemente representa una cadena alquiloilo o una cadena heteroalquiloilo;

$R^3$  notablemente representa el grupo



35

en el que

n puede ser 0 (estando el grupo  $R^4$  entonces ausente), y

R<sup>5</sup> puede ser notablemente un grupo de la fórmula –Y–Cy, siendo Y notablemente un grupo heteroalquileo de 1 a 6 átomos de carbono y siendo Cy notablemente un grupo fenilo o heteroarilo posiblemente sustituido; con lo que

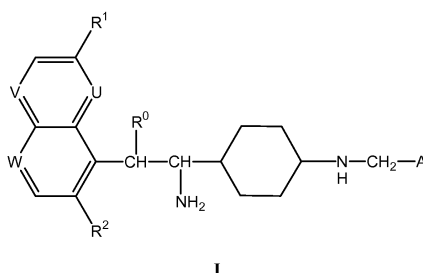
- ❖ un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, comprende de 1 a 20 átomos de carbono y posiblemente incluye uno o más átomos de halógeno en reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo; y
- ❖ un grupo heteroalquilo/una cadena heteroalquileo se refiere a un grupo alquilo/una cadena alquileo lineal o ramificada en el que uno o más de los átomos de carbono tiene / ha sido reemplazada por uno o más heteroátomos que son cada uno seleccionado independientemente de *entre otras cosas* un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- ❖ por grupo heteroarilo se debe entender (notablemente) un grupo aromático consistente de uno o más anillos y que contiene 5 a 14 átomos en el anillo, uno o más de estos átomos en el anillo siendo cada uno seleccionado independientemente de entre otras cosas un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuando un grupo aromático que puede ser no sustituido o sustituido con sustituyentes que son cada uno seleccionado independientemente de entre otras cosas átomos de halógeno, OH y NH<sub>2</sub>.

Sin embargo se debe notar que en los documentos n° WO 03/087098, WO 2004/002992 o en el WO 2004/035569 no hay un ejemplo específico de un compuesto de la fórmula I tal como se le define en esta solicitud.

De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que ciertos derivados de aminoetilo ciclohexilo son agentes antimicrobianos especialmente potentes, que son notablemente efectivos en contra de una diversidad de bacterias tanto Gram positivas y Gram negativas resistentes a múltiples fármacos, y especialmente en contra de las especies *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*.

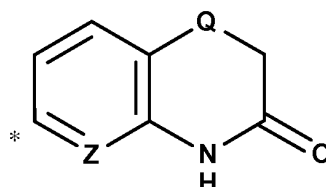
A continuación se presentan diversas realizaciones de la presente invención:

- i) En primer lugar la invención se refiere a derivados de aminoetilo ciclohexilo de fórmula I

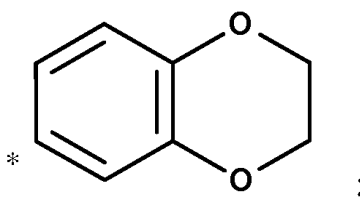


en la que

- R<sup>0</sup> representa H u OH;
- R<sup>1</sup> representa alcoxi;
- U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o
- U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F, o
- U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o
- U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;
- R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcóxicarbonilo;
- A representa el grupo CH=CH–B o un sistema D heterocíclico binuclear;
- B representa un grupo fenilo mono– o di–sustituido, en el que los sustituyentes son átomos de halógeno;
- D representa ya sea el grupo



- en el que
- Z representa CH o N, y
- Q representa O o S,
- o el grupo;



y las sales de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en las configuraciones Z o E salvo que se indique de otra manera. Los compuestos de la fórmula I pueden por lo tanto estar presentes como mezcla de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas mediante métodos conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

La configuración relativa de los estereoisómeros se denota tal como sigue: por ejemplo, *trans*-(4*R*\*,5*R*\*)-4-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona denomina *trans*-(4*R*,5*R*)-4-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona, o *trans*-(4*S*,5*S*)-4-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona o mezclas de estos dos estereoisómeros.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones para diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicados de manera uniforme a través de especificaciones y reivindicaciones, salvo que otra definición expresamente presentada provea un sentido más amplio o más restrictivo:

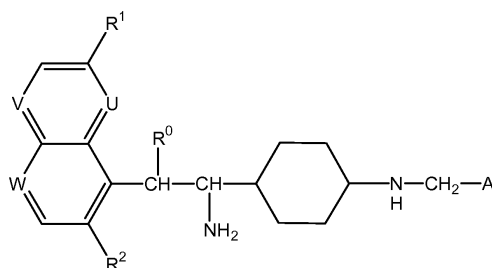
❖ El término “alquilo”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término “alquilo de 1 a x átomos de carbono” (siendo x un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a x átomos de carbono.

❖ El término “alcoxi”, empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. El término “alcoxi de 1 a x átomos de carbono” se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a x átomos de carbono.

❖ El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro.

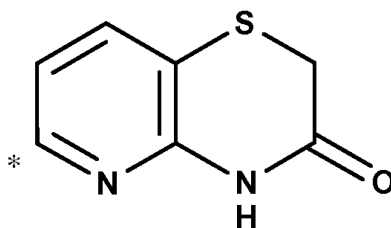
❖ El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

❖ Cuando en la fórmula



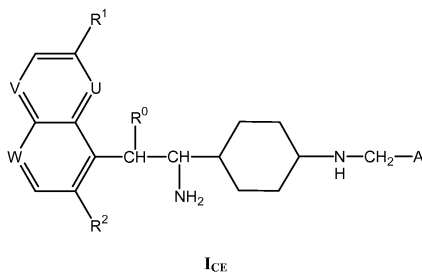
A representa el radical CH=CH-B, específicamente esto significa que el terminal CH del radical CH=CH-B está unido al grupo CH<sub>2</sub>.

Más aún, el símbolo “\*” ubicado cerca de un átomo será empleado para designar el punto de unión de un radical al resto de la molécula. Por ejemplo:



designa el radical 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahydro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo.

ii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>



5 en la que

R<sup>0</sup> representa H u OH;

R<sup>1</sup> representa alcoxi (en particular metoxilo);

U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o

U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F (y notablemente F), o

10 U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o

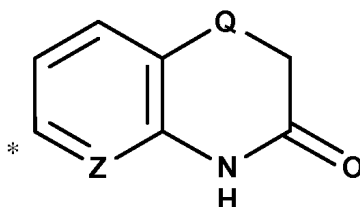
U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;

R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcóxicarbonilo;

A representa el grupo CH=CH-B o un sistema D heterocíclico binuclear;

15 B representa un grupo fenilo di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de halógeno (en particular átomos de flúor), especialmente el grupo 2,5-difluorofenilo;

D representa ya sea el grupo

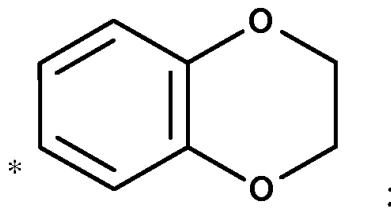


en el que

Z representa CH o N, y

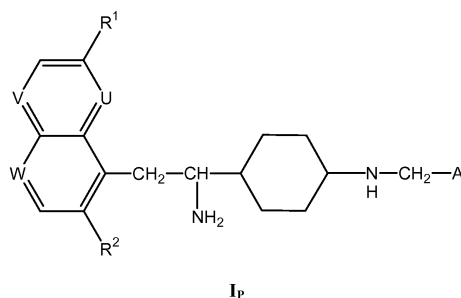
20 Q representa O o S;

o el grupo



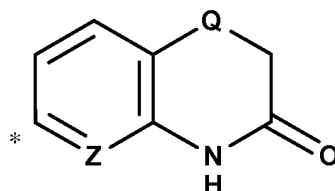
y a sales de los compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

iii) La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula I tal como se le define en la realización i) que también son compuestos de fórmula I<sub>P</sub>



en la que

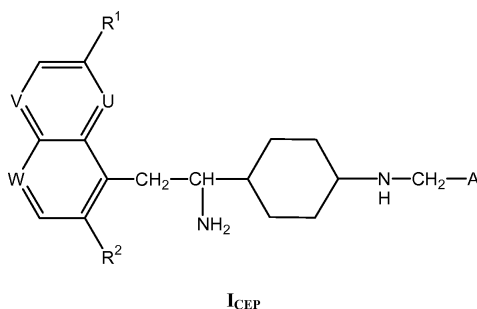
- R<sup>1</sup> representa alcoxi;  
 U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o  
 U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F, o  
 U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o  
 U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;  
 R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcóxicarbonilo;  
 A representa el grupo CH=CH-B o un sistema D heterocíclico binuclear;  
 B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de halógeno;  
 D representa el grupo



en el que

- Z representa CH o N, y  
 Q representa O o S;  
 y a sales de los compuestos de fórmula I<sub>P</sub>.

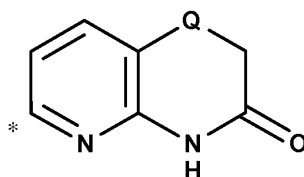
iv) De acuerdo con una variante particular de la realización iii), la invención se refiere a compuestos de fórmula I<sub>P</sub> que también son compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>



en la que

- R<sup>1</sup> representa alcoxi (en particular metoxilo);  
 U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o  
 U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa F, o  
 U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o  
 U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;  
 R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcóxicarbonilo;  
 A representa el grupo CH=CH-B o un sistema D heterocíclico binuclear;  
 B representa un grupo fenilo di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de halógeno (en particular átomos de flúor), especialmente el grupo 2,5-difluorofenilo;  
 D representa el grupo





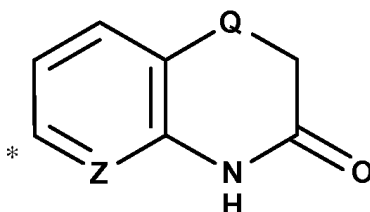
en el que  
Z representa CH o N, y  
Q representa O o S;

5 y a sales de los compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>.

v) Los compuestos preferidos de fórmula I o I<sub>P</sub> son aquellos en los que están presentes al menos una de las siguientes características:

❖ R<sup>1</sup> representa alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

10 ❖ A representa el grupo CH=CH-B en el que B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de flúor (y notablemente un grupo fenilo di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de flúor, en particular 2,5-difluorofenilo), o A es un sistema D heterocíclico binuclear, representando D el grupo



en el que

15 Z representa N, y  
Q representa O o S;

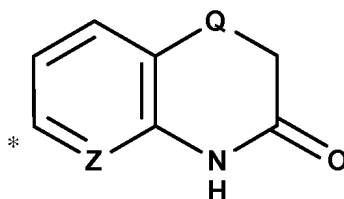
❖ U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa F, o U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;

20 ❖ R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcoxicarbonilo.

vi) Los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> más preferidos son aquellos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

❖ R<sup>1</sup> representa metoxilo o etoxilo;

25 ❖ A representa el grupo CH=CH-B en el que B representa 2,5-difluorofenil, o A representa un sistema D heterocíclico binuclear, representando D el grupo



en el que

Z representa N, y  
Q representa O o S;

30 ❖ U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa F, o U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;

❖ R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH.

vii) Los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> particularmente preferidos en los que al menos una de las siguientes características está presente:

❖ R<sup>1</sup> representa metoxilo;

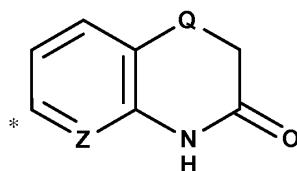
5 ❖ A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo (y en particular 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo);

❖ U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa F, o U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H.

viii) De acuerdo con una realización de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que A representa el grupo CH=CH-B.

10 ix) De acuerdo con otra realización de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que A representa el sistema D heterocíclico binuclear.

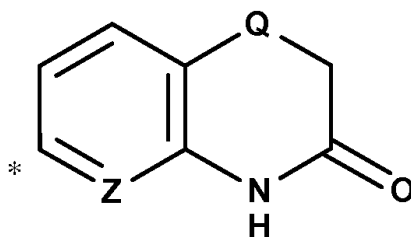
x) De acuerdo con una variante de la realización ix), los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que D representa el grupo



15 en el que

Z representa CH o N (y notablemente N), y  
Q representa O o S.

xi) De acuerdo con otra variante de la realización ix), los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que D representa el grupo



20

xii) De acuerdo con otra realización de esta invención aún, los compuestos de fórmula I serán tales que R<sup>0</sup> representa H. Estos compuestos serán más adelante referidos como "compuestos de fórmula I<sub>H</sub>".

xiii) De acuerdo con una realización adicional de esta invención, los compuestos de fórmula I serán tales que R<sup>0</sup> representa OH. Estos compuestos serán más adelante referidos como "compuestos de fórmula I<sub>OH</sub>".

25 xiv) De acuerdo con una primera variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F.

xv) De acuerdo con una segunda variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F (en particular F).

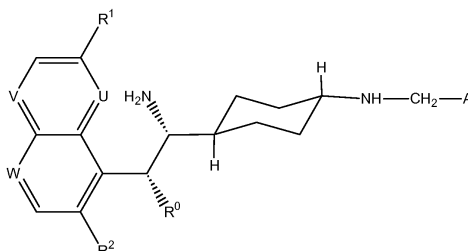
30 xvi) De acuerdo con una tercera variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H.

xvii) De acuerdo con una cuarta variante principal de esta invención, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> serán tales que U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H.

xviii) Los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> de acuerdo con la realización xvii) serán preferentemente tales que R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH.

35 xix) De manera general, los compuestos de fórmula I o I<sub>P</sub> en la que U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa F, o U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H.

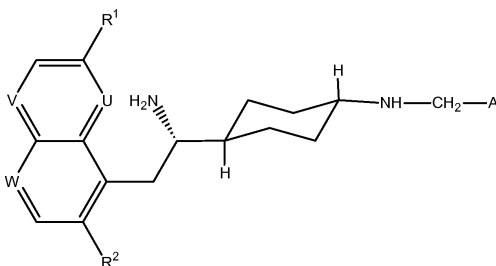
xx) Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I o de fórmula I<sub>CE</sub> en la que los dos sustituyentes diferentes de hidrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo ciclohexilo son de configuración *trans* y en la que los grupos amino e hidroxí son de configuración *syn* tal como se describe en la estructura la



Ia

- 5 En otras palabras, son especialmente preferidos los compuestos de fórmula I o I<sub>CE</sub> en la que R<sup>0</sup> es H y el átomo de carbono que porta el grupo NH<sub>2</sub> tiene una configuración absoluta (S) o los compuestos de fórmula I o I<sub>CE</sub> en la que R<sup>0</sup> es OH, el átomo de carbono que porta el grupo NH<sub>2</sub> tiene una configuración absoluta (R) y el átomo de carbono que porta el grupo OH tiene una configuración absoluta (R).

- 10 xxi) También son especialmente preferidos los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> o de fórmula I<sub>CEP</sub> en la que los dos sustituyentes diferentes de hidrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo ciclohexilo están configurados de manera *trans* y en la que la estereoquímica del átomo de carbono que porta el grupo amino es como se la describe en la estructura Ia<sub>P</sub>

Ia<sub>P</sub>

- 15 En otras palabras, son especialmente preferidos los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> o de fórmula I<sub>CEP</sub> en la que el átomo de carbono porta el grupo NH<sub>2</sub> tiene una configuración (S) absoluta.

- 20 xxii) Más aún, los compuestos de fórmula I en la que A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo (notablemente los compuestos de fórmula I en la que A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo o 2-(2,5-difluoro-fenil)-vinilo y especialmente los compuestos de fórmula I en la que A representa 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo o 3-oxo-3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo) serán particularmente preferidos.

xxiii) Los siguientes compuestos de fórmula I son preferidos:

- 25 – 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;  
 – 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;  
 – 6-(*trans*-{4-[(1R\*,2R\*)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;  
 30 – *trans*-{4-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;  
 – metiléster de ácido 8-[2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;  
 – [8-(2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;  
 – 6-(*trans*-{4-[1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;  
 35 – 6-(*cis*-{4-[1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;  
 – 6-(*trans*-{4-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;  
 40 – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-

- b)[1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 5 – *cis*-{4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 10 – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- 15 – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 20 – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

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

xxiv) Los siguientes compuestos de fórmula I también son preferidos:

- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 25 – 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S,2S)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 30 – *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- metiléster de ácido 8-[(2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 35 – metiléster de ácido 8-[(2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- [8-((2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- [8-((2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 40 – 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 45 – 6-(*cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 50 – 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 55 – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 60 – *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-

- amina;
- *cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
  - *cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
  - *trans*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *cis*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *cis*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
  - *trans*-(1R,2R)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
  - *trans*-(1S,2S)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
  - *trans*-(1R,2R)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
  - *trans*-(1S,2S)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
  - *trans*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
  - *trans*-6-{(4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

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

xxv) Son particularmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula I:

- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S,2S)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- metiléster de ácido 8-[(2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- metiléster de ácido 8-[(2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- [8-((2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- [8-((2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino)-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

- 6-(*cis*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- 5    – 6-(*trans*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 10   – *trans*-6-({4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 15   – *trans*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 20   – *cis*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *cis*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-6-({4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 25   – *trans*-6-({4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 30   – *trans*-6-({4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35   – *trans*-(1*R*,2*R*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1*S*,2*S*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1*R*,2*R*)-2-amino-2-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- 40   – *trans*-(1*S*,2*S*)-2-amino-2-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

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

xxvi) De acuerdo con una variante particular de la realización xxv), los siguientes compuestos de fórmula I serán preferidos:

- 6-(*trans*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 50   – *trans*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- metiléster de ácido 8-[(2*R*)-2-amino-2-*trans*-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- metiléster de ácido 8-[(2*S*)-2-amino-2-*trans*-{4-[(*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 55   – [8-((2*R*)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- [8-((2*S*)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 60   – 6-(*trans*-{4-[(1*R*)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1*S*)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;

- 6-(*cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 5 – 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 10 – *trans*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 15 – *cis*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 20 – *cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 25 – *trans*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 30 – *cis*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;

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

- 35 Los compuestos de fórmula I son adecuados para uso como compuestos activos de quimioterapia en medicina humana y veterinaria y como sustancias para la preservación de materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos como por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención (es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvi)) son particularmente activos en contra de bacterias y organismos similares. Por lo tanto, ellos son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas causadas por estos patógenos así como de trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, o *Peptostreptococcus spp.*; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, grupos C y G de estreptococos, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infecciones con *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones de la sangre y de los tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durbanis*, incluyendo cepas resistentes a los antibacterianos conocidos tales como, pero sin estar limitados a, beta-lactamos, vancomicina, aminoglicosidas, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrolidas; infecciones y abscesos no complicados de la piel y de los tejidos suaves, y fiebre puerperal relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, los grupos C-F de estreptococos (estreptococos de colonia diminuta), estreptococos viridians, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium spp.*, o *Bartonella henselae*; infecciones agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos negativos a la coagulasa, o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas de manera sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades de toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento con alimentos y síndrome de shock tóxico), o estreptococos de grupos A, B, y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacrocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*,

- o *Listeria spp.*; enfermedad de complejo diseminado de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii*, o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium spp.*; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridians; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.
- Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención (es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvi)) son además útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que son mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *C. difficile*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *bacterioide spp.*
- Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención (es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvi)) son también útiles para tratar las infecciones por protozoos causadas por *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp.*
- La presente lista de patógenos debe ser interpretada simplemente como ejemplos y en ninguna forma como limitante.
- Los compuestos de fórmula I (es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvi)), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuadas y/o pueden ser usadas para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades de infecciones bacterianas, especialmente aquellas causadas por las bacterias mencionadas anteriormente.
- Un aspecto de esta invención se relaciona por lo tanto con el uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención (es decir de acuerdo con una de las realizaciones i) a xxvi)), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
- Así como en los humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas empleando los compuestos de fórmula I (o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies tales como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.
- La presente invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones y formulaciones de los compuestos de fórmula I.
- Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I debe ser entendido como refiriéndose también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.
- El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201–217.
- Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, y también puede contener de manera adicional antibióticos conocidos.
- La producción de composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea familiar a cualquier persona experta en la materia (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica con materiales portadores líquidos o sólidos terapéuticamente compatibles adecuados inertes no tóxicos, y si se desea, con adyuvantes farmacéuticos comunes.
- Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.
- Otro aspecto de la invención concierne a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado de acuerdo con la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Más aún, los compuestos de fórmula I también pueden ser empleados para propósitos de limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patógenos y bacterias desde instrumentos quirúrgicos o para hacer que una habitación o un área sean asépticas. Para tales propósitos, los compuestos de fórmula I pueden estar contenidos en una solución o



en una formulación tipo aerosol.

Además, cualquier preferencia indicada por los compuestos de fórmula I (ya sea por los compuestos en sí mismos, las sales de los mismos, composiciones que los contienen o que contienen las sales de los mismos, los usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I<sub>P</sub>, de fórmula I<sub>CE</sub>, de fórmula I<sub>CEP</sub>, de fórmula Ia o de fórmula Ia<sub>P</sub>, y viceversa.

Los compuestos de fórmula I pueden ser producidos de acuerdo con la presente invención empleando los procedimientos que se describen a continuación.

### **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FORMULA I**

#### Abreviaciones:

Las siguientes abreviaciones se emplean a través de esta especificación y en los ejemplos:

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| A. <i>baumannii</i>           | <i>Acetobacter baumannii</i>  |
| Ac                            | acetilo   |
| AcOH                          | ácido acético   |
| AD-mix α                      | 1,4-bis(dihidroquinin)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O   |
| AD-mix α                      | 1,4-bis(dihidroquinidin)ftalazina, K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> y K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O |
| AIBN                          | azobisisobutironitrilo  |
| Alloc                         | aliloxicarbonilo  |
| ac.                           | acuoso  |
| Boc                           | terc-butoxicarbonilo  |
| br.                           | amplio  |
| n-BuLi                        | n-butil litio   |
| C. <i>difficile</i>           | <i>Clostridium difficile</i>  |
| Cbz                           | benciloxicarbonilo  |
| 1,2-DCE                       | 1,2-dicloroetano  |
| DCM                           | diclorometano   |
| DEAD                          | azodicarboxilato de dietilo   |
| DIAD                          | azodicarboxilato de diisopropilo  |
| DIBAH                         | hidruro de diisobutilaluminio   |
| DIPA                          | N,N-diisopropilamina  |
| DIPEA                         | N,N-diisopropiletilamina  |
| DMAP                          | 4-dimetilaminopiridina  |
| 1,2-DME                       | 1,2-dimetoxietano   |
| DMF                           | N,N-dimetilformamida  |
| DMSO                          | dimetilsulfóxido  |
| DPPA                          | difenilfosforilazida  |
| E. <i>coli</i>                | <i>Escherichia coli</i>   |
| E. <i>faecalis</i>            | <i>Enterococcus faecalis</i>  |
| E. <i>faecium</i>             | <i>Enterococcus faecium</i>   |
| EA                            | acetato de etilo  |
| ESI                           | ionización de aerosol de electrones   |
| éter                          | éter dietílico  |
| EtOH                          | etanol  |
| Fmoc                          | 9-fluorenilmetilcarbonilo   |
| HATU                          | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio   |
| Hex                           | hexano  |
| Hept                          | heptano   |
| HMPT                          | triamida de hexametilfosforo  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | peróxido de hidrógeno   |
| HV                            | condiciones de alto vacío   |
| KHMDS                         | hexametildisilazida de potasio  |
| LDA                           | diisopropilamida de litio   |
| LiHMDS                        | hexametildisilazida de litio  |
| MCPBA                         | ácido meta-cloroperbenzóico   |
| MeCN                          | acetonitrilo  |
| MeOH                          | metanol   |
| MS                            | Espectroscopía de masa  |
| Ms                            | metanosulfonilo   |
| NBS                           | N-bromosuccinimida  |
| org.                          | orgánico  |
| P. <i>aeruginosa</i>          | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |
| Pd/C o Pd(OH) <sub>2</sub> /C | paladio o dihidróxido de paladio en carbón  |
| Ph                            | fenilo  |

|    |                      |   |
|----|----------------------|---|
|    | PTSA                 | ácido <i>para</i> -toluensulfónico      |
|    | quant.               | cuantitativo                            |
|    | Fr                   | factor de retención                     |
|    | ta                   | temperatura ambiente                    |
| 5  | <i>S. aureus</i>     | <i>Staphylococcus aureus</i>            |
|    | <i>S. pneumoniae</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i>         |
|    | sat.                 | saturado                                |
|    | SiO <sub>2</sub>     | gel de sílice                           |
|    | TBAF                 | fluoruro de tetrabutilamonio            |
| 10 | TEA                  | triethylamina                           |
|    | Tf                   | trifil (= trifluorometansulfonilo)      |
|    | TFA                  | ácido trifluoroacético                  |
|    | THF                  | tetrahidrofurano                        |
|    | Ts                   | tosil (= toluensulfonilo)               |
| 15 | p-TsCl               | cloruro de <i>para</i> -toluensulfonilo |

#### Técnicas generales de reacción:

##### 1. Protección de aminas:

1.1. Las aminas son frecuentemente protegidas como carbamatos tales como Alloc, Cbz, Fmoc o Boc. Estos pueden ser obtenidos mediante la reacción de la amina con alilo, fluorenilmétilo o cloroformiato de bencilo o con dibicarbonato de di *terc*-butilo en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol.

1.2. También pueden ser protegidas como derivados de *N*-bencilo por la reacción con bromuro o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA. De manera alternativa, los derivados de *N*-bencilo pueden ser obtenidos mediante aminación reductiva en presencia de benzaldehído (ver sección 7 más adelante).

1.3. También pueden ser protegidos como derivados de *N*-acetilo mediante reacción con cloruro de acetilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o TEA o con ácido acético anhídrido en presencia de acetato de sodio.

1.4. Las aminas también pueden ser protegidas como sulfonamidas por su reacción con 2-nitro- o 4-nitro-fenilsulfonil cloruro en un disolvente tal como DCM o THF en presencia de una base tal como TEA o NaOH entre -10 °C y 40 °C.

1.5. Otras estrategias adicionales para introducir otros grupos amina protectores han sido descritas en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 494–653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (publicado por John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

##### 2. Desprotección de aminas:

2.1. Los carbamatos de bencilo se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd/C). El grupo Boc se retira bajo condiciones ácidas tales como HCl en un disolvente orgánico tal como EA, o TFA puro o diluido en un disolvente tal como DCM. El grupo Alloc se retira en presencia de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un barredor de cationes alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF.

2.2. Las aminas protegidas como *N*-bencilo se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador noble (por ejemplo, Pd(OH)<sub>2</sub>).

2.3. El grupo protector *N*-acetilo se retira bajo condiciones básicas tales como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH o NaOH en MeOH o THF acuosos, o bajo condiciones ácidas tales como HCl ac. en THF.

2.4. El grupo protector Fmoc se retira mediante condiciones básicas suaves tales como morfolina o piperidina diluidas en DMF.

2.5. Las 2-o 4-nitro-fenilsulfonamidas pueden ser desprotegidas por el uso de tiofenol en DMF en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ver *Tetrahedron Lett.* (1995), 36, 6373)

2.6. En general métodos adicionales para retirar grupos protectores de amina han sido descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (1999), 494–653; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (publicado por John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

##### 3. Reacción de Leukart:

La reacción se realiza en ácido fórmico o en un disolvente inerte de alto punto de ebullición tal como tolueno o xileno a una temperatura entre 60 °C y 120 °C. El intermediario *N*-formamida resultante es posteriormente hidrolizado en

un medio ácido tal como HCl ac. entre 20 °C y 50 °C.

#### 4. Reducción del grupo nitro:

Los agentes de reducción típicos que pueden ser empleados para tal reacción son:

4,1 un hidruro de metal alcalino tal como LAH o NaBH<sub>4</sub> en presencia de CoCl<sub>2</sub> o NiCl<sub>2</sub>, o un metal tal como hierro o cinc en un medio ácido (HCl o AcOH); o

4,2 hidrógeno sobre níquel Raney o formiato de hidrógeno o amonio sobre un catalizador de metal noble tal como paladio en carbón vegetal u óxido de platino.

También pueden emplearse otros agentes tales como amalgama de aluminio o sulfato ferroso.

#### 5. Reacción de Mitsunobu:

El alcohol se hace reaccionar con diferentes nucleófilos tales como ftalimida o ácido hidrazóico, generado a partir de NaN<sub>3</sub> en medio ácido, en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo (DEAD o DIAD) en un disolvente tal como THF, DMF, DCM o DME entre -20 °C y 60 °C tal como lo ha revisado O. Mitsunobu, en *Synthesis* (1981), 1. En el caso particular de aminas básicas, la reacción se realiza con las 2- o 4-nitro-fenilsulfonamidas correspondientes; la amina libre es posteriormente liberada tal como se describe en el párrafo 2.4 anterior. La reacción también puede ser realizada empleando trifetilfosfina soportada en un polímero.

#### 6. Formación de mesilato, tosilato o triflato:

El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl o TsCl en presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como piridina, THF o DCM entre -30 °C y 5 °C. En el caso de triflato o mesilato, también se pueden emplear Tf<sub>2</sub>O o Ms<sub>2</sub>O.

#### 7. Aminación reductiva:

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se realiza en un sistema de disolventes que permita la separación del agua formada mediante mecanismos físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo disolvente-agua o presencia de tamices moleculares desecantes tales como, MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Tales disolventes son típicamente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o mezclas de disolventes tales como MeOH-DCE. La reacción puede ser catalizada con trazas de ácido (usualmente AcOH). El intermediario imina es reducido con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, o NaBH(OAc)<sub>3</sub> o mediante hidrogenación empleando un catalizador noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre -1 °C y 11 °C, preferentemente entre 0 °C y 60 °C. La reacción también puede ser llevada a cabo en un solo contenedor. También puede ser realizada en disolventes próticos tales como MeOH o agua en presencia de un complejo picolina-borano (Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906).

#### 8. Conversión de un éster en un ácido carboxílico:

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se realiza frecuentemente mediante tratamiento con un hidróxido alcalino tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua-dioxano o agua-THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral del éster es un *terc*-butilo, la hidrólisis también puede ser realizada en TFA puro o TFA diluido o HCl en un disolvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en presencia de tetraakis(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un barrido de cationes alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestano entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se realiza bajo hidrógeno en presencia de un catalizador metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o EA. Estrategias adicionales para la introducción de grupos protectores ácidos y métodos generales para su separación han sido descritas en *Protecting Groups in Organic Synthesis* 3ª edición; 1999, 369-441; T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (Publicado por John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

#### 9. Reacción de Curtius:

La reacción entre el ácido carboxílico y la azida de difenilfosforilo se realiza en un disolvente inerte tal como tolueno entre 50 °C y 110 °C. El isocianato resultante se atrapa *in situ* con un alcohol tal como bencilo, alilo o alcohol *terc*-butilico para obtener los carbamatos Cbz, Alloc o Boc correspondientes. De manera alternativa, el isocianato puede ser hidrolizado con agua, obteniéndose la amina primaria correspondiente. Se pueden obtener mayores detalles de esta reacción en T. Shioiri; *Compendium of Organic Synthesis* (1991), 6, 795-828.

#### 10. Reacción y eliminación de nitroaldol:

La reacción entre el aldehído y el derivado de nitro se realiza en un disolvente tal como DCM o THF entre 0 °C y 60 °C en presencia de un catalizador básico tal como acetato de amonio, TBAF o metilato de sodio (*Tetrahedron. Lett.* (1996), 37, 987). En una segunda etapa, el intermediario compuesto nitroaldol es transformado en su derivado de nitroalqueno correspondiente mediante la eliminación del agua o después de la transformación del alcohol en el

cloruro correspondiente por reacción con cloruro de tionilo o en su mesilato correspondiente seguido por tratamiento con una base tal como metilato de sodio. Se pueden encontrar detalles adicionales en *Tetrahedron* (2001), 915–945.

#### 11. Reacción de Heck:

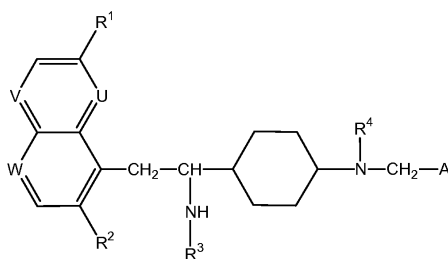
- 5 El haluro o triflato no saturado se hace reaccionar con un alqueno y con una base fuerte tal como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio o acetato de sodio y un catalizador organopaladio tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0), cloruro de paladio o acetato de paladio(II) en un disolvente tal como DMF. El enlace es trifenilfosfina o BINAP. Se pueden obtener mayores detalles en R. F. Heck, *Org. React.* (1982), 27, 345–390 o en A. de Meijere, F. E. Meyer, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1994), **33** (23–24), 2379–2411.

#### Preparación de los compuestos de fórmula I<sub>H</sub>:

##### 10 Procedimientos generales de preparación

Los compuestos de fórmula I<sub>H</sub> pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención mediante

- a) la desprotección, gracias a los métodos descritos en la parte 2 de la sección “Técnicas generales de reacción”, un compuesto de fórmula II<sub>H</sub>

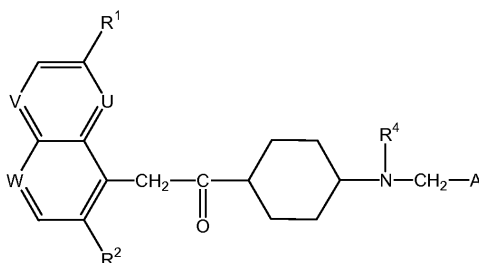


II<sub>H</sub>

- 15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y

1. R<sup>3</sup> representa un grupo amino protector tal como COOR<sup>b</sup>, COR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> o bencilo, en el que R<sup>b</sup> es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R<sup>c</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>d</sup> representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno (tales compuestos de fórmula II son referidos más adelante como “compuestos de fórmula IIa”); o
- 20 2. R<sup>3</sup> representa hidrógeno y R<sup>4</sup> representa un grupo amino protector tal como COOR<sup>e</sup>, COR<sup>f</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> o bencilo, en el que R<sup>e</sup> es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R<sup>f</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>g</sup> representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo (tales compuestos de fórmula II serán referidos más adelante como “compuestos de fórmula IIb”); o también
- 25 3. R<sup>3</sup> representa un grupo amino protector tal como COOR<sup>b</sup>, COR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> o bencilo, en el que R<sup>b</sup> es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R<sup>c</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>d</sup> representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo, y R<sup>4</sup> representa un grupo amino protector tal como COOR<sup>e</sup>, COR<sup>f</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup> o bencilo, en el que R<sup>e</sup> es *terc*-butilo, alilo o bencilo, R<sup>f</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>g</sup> representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo (tales compuestos de fórmula II serán referidos más adelante como “compuestos de fórmula IIc”); o

- b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III<sub>H</sub>

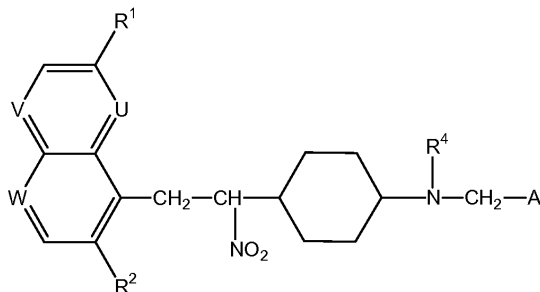


III<sub>H</sub>

- 30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo amino protector como se define en a)2., con formiato de amonio (cuya reacción es preferentemente llevada a cabo empleando las condiciones descritas en la parte 3 de la sección “Técnicas generales de reacción”) o acetato de amonio, hidroxilamina, alquilo o bencilhidroxil-amina en presencia de un reactivo hidruro tal como LiAlH<sub>4</sub> o cianoborohidruro de sodio,

y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

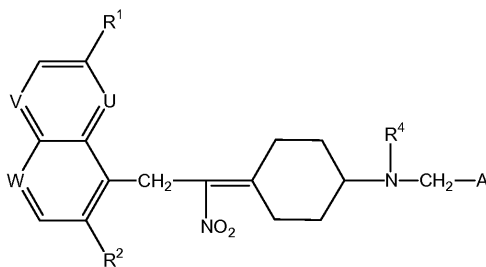
c) reduciendo un compuesto de fórmula IV<sub>H</sub>

IV<sub>H</sub>

5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo amino protector como se lo define en a)2. siguiendo uno de los métodos descritos en la parte 4 de la sección "Técnicas de reacción generales";

y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas de reacción generales"; o

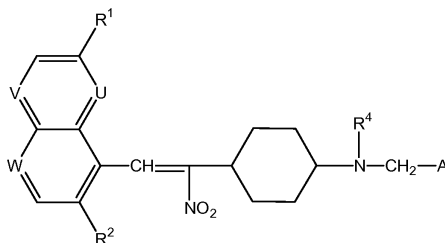
10 d) reduciendo un compuesto de fórmula V<sub>H</sub>

V<sub>H</sub>

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo amino protector como se define en a)2., siguiendo uno de los métodos descritos en el párrafo 4.1 de la sección "Técnicas generales de reacción",

15 y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando los métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

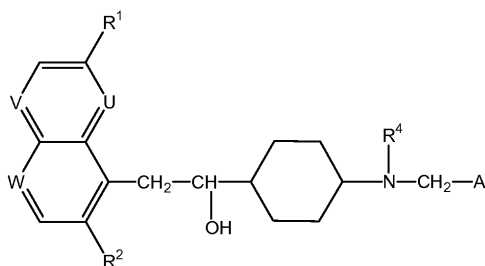
e) reduciendo un compuesto de fórmula VI<sub>H</sub>

VI<sub>H</sub>

20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo amino protector como se define en a)2., siguiendo uno de los métodos descritos en el párrafo 4.1 de la sección "Técnicas generales de reacción",

y, si es aplicable, retirando el grupo protector empleando los métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII<sub>H</sub>

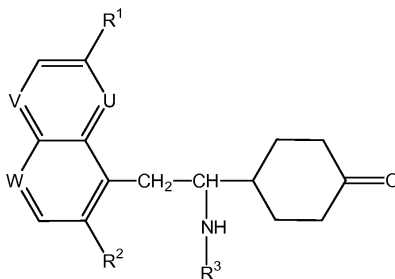


VII<sub>H</sub>

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, W y A son como en la fórmula I y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo amino protector como se define en a)2. con azida de sodio o ftalimida y la transformación posterior de la azida en una amina mediante la reacción con PPh<sub>3</sub> en presencia de agua o transformación de la ftalimida en su amina correspondiente mediante reacción con hidrazina, hidrazina de metilo o una alquilo amina tal como 3-N,N-dimetilaminopropilamina respectivamente, realizándose la reacción en condiciones de Mitsunobu tal como se describe en la parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción" o después de la transformación de la función alcohol de los compuestos de fórmula VII en un mesilato, triflato o tosilato tal como se describe en la parte 6 de la sección "Técnicas generales de reacción",

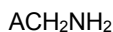
y, si es aplicable, retirando el grupo amina protector empleando los métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción" (con lo cual el grupo protector R<sup>4</sup> podría también ser retirado durante la reacción – por ejemplo, cuando R<sup>4</sup> es Cbz, será retirado si se emplea una etapa de hidrogenólisis); o

g) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII<sub>H</sub>



VIII<sub>H</sub>

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V y W son como en la fórmula I y R<sup>3</sup> es un grupo amino protector como se define en a)1. con un compuesto de fórmula IX

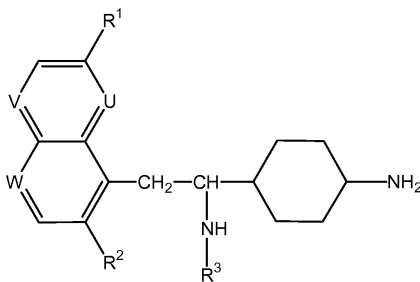


IX

en la que A es como en la fórmula I bajo condiciones de aminación reductiva como se describe en la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción",

y, si aún está presente, retirar el grupo amino protector R<sup>3</sup> empleando los métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

h) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X<sub>H</sub>



X<sub>H</sub>

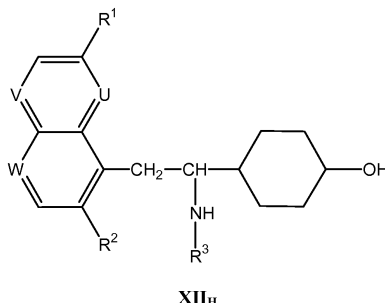
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V y W son como en la fórmula I y R<sup>3</sup> es un grupo amino protector tal como se define en a)1. con un compuesto de fórmula XI



XI

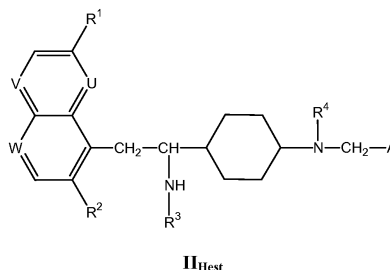
en la que A es como en la fórmula I bajo condiciones de aminación reductiva como se describe en la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción", y, si todavía está presente, retirar el grupo amino protector R<sup>3</sup> empleando métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

- 5 i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII<sub>H</sub>



- 10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V y W son como en la fórmula I y R<sup>3</sup> es un grupo amino protector como se define en a)1. con un compuesto de fórmula IX después de la activación ya sea de la función alcohol de los compuestos de fórmula XII tal como se describe en la parte 6 de la sección "Técnicas generales de reacción" o de la amina de fórmula IX como una 2-nitro- o 4-nitro-fenilsulfonamida y la reacción bajo las condiciones descritas en la parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción" para las aminas básicas, y, si aún están presentes, retirar el grupo amino protector R<sup>3</sup> empleando los métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción"; o

- j) transformando un compuesto de fórmula II<sub>Hest</sub>



- 15 en la que U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> representa alcóxicarbonilo, R<sup>2</sup> representa H, R<sup>1</sup> y A son como en la fórmula I y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se define en a)1., a)2. o a)3. en sus derivados de hidroximetilo correspondientes mediante reducción con un reactivo de hidruro tal como DIBAH o LiAlH<sub>4</sub> y la separación posterior de los grupos protectores.

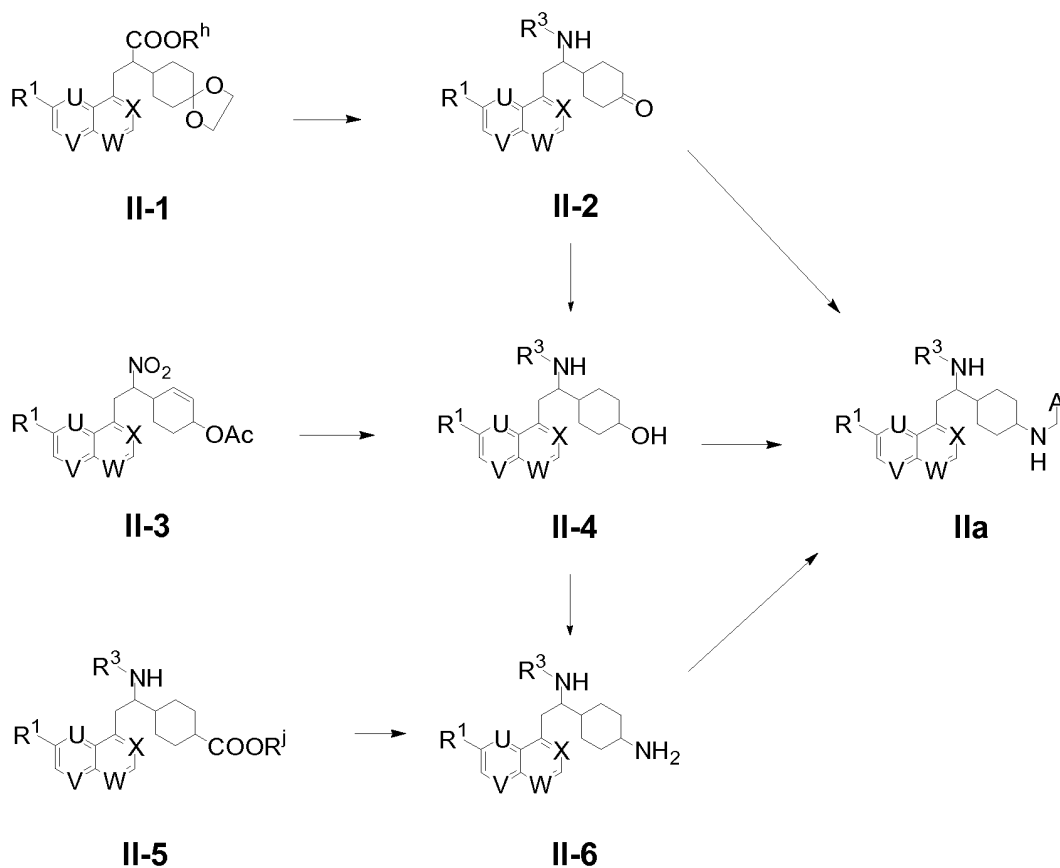
- 20 Respecto de las variantes d) y e) del proceso anterior, se debe darse cuenta que, como una alternativa, los compuestos de fórmula V y VI pueden ser reducidos a sus derivados de nitro saturados correspondientes de fórmula IV mediante la reducción del enlace doble empleando NaBH<sub>4</sub> en THF ac. como se describe en *Tetrahedron Lett.* (2003), 7345 y pueden ser además convertidos en compuestos de fórmula I mediante reducción del derivado de nitro siguiendo uno de los métodos descritos en el párrafo 4.1 de la sección "Técnicas generales de reacción".
- 25 Los compuestos de fórmula I<sub>H</sub> obtenidos de acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente pueden, si se desea, ser convertidos en sus sales, y notablemente en sus sales farmacéuticamente aceptables.

- Los compuestos de fórmula I<sub>H</sub> con estereoquímica controlada en el carbono que porta el grupo amina libre se obtienen mediante la separación de los dos enantiómeros mediante cristalización con un ácido quiral tal como ácido alcanforsulfónico, mediante la separación de la mezcla racémica en una columna quiral o mediante la separación de los carbamatos diastereoméricos obtenidos a partir de las aminas y un cloroformiato quiral tal como (-)-mentilcloroformiato ya sea mediante cristalización o en una columna no quiral. Los compuestos también pueden ser obtenidos ya sea a partir de los compuestos de fórmula II-17 descritos más adelante o en la que la estereoquímica en el carbono que porta el grupo hidroxilo está controlada, tal como se describe en la variante f) del proceso anterior o mediante una reducción enantioselectiva de un compuesto de fórmula III<sub>H</sub> o sus oximas o iminas correspondientes empleando por ejemplo reactivos de boro quiral tal como se revisa en *Chem. Rev.* (1993), 93, 763.

#### Preparación de varios intermediarios de síntesis

##### *Preparación de los compuestos de fórmula II<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula IIa pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 1 a continuación.

**Esquema 1**

En el Esquema 1, U, V, W y A tienen el mismo significado que en la fórmula I,  $R^3$  es como se describe en la fórmula IIa, X representa  $CR^2$  y  $R^2$  es como se define en la fórmula I,  $R^h$  es alquilo o bencilo y  $R^j$  es alquilo o bencilo.

- 5 Los compuestos de fórmula IIa pueden ser obtenidos (Esquema 1) mediante aminación reductiva de las cetonas de fórmula II-2 con una amina de fórmula IX, sustitución de alcoholes de fórmula II-4 con una amina de fórmula IX o mediante la alquilación o aminación reductiva de las aminas de fórmula II-6 con un halogenuro de fórmula  $ACH_2Hal$  en la que Hal es un halógeno tal como bromo o yodo, o un aldehído de fórmula XI respectivamente. La sustitución del alcohol de fórmula II-4 puede realizarse después de la transformación del alcohol en su mesilato (véase parte 6 de la sección "Técnicas generales de reacción") y opcionalmente en su yoduro correspondiente después de la reacción de dicho mesilato con NaI; de manera alternativa, el alcohol de fórmula II-4 puede hacerse reaccionar con el derivado de 2- o 4-nitro-fenilsulfonamida de la amina de fórmula IX (como se explica en la parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción" para las aminas básicas). La alquilación de las aminas de fórmula II-6 se realiza en un disolvente tal como THF o DCM en presencia de una base, tal como,  $Na_2CO_3$  o TEA. Los derivados de amina de fórmula II-6 también pueden ser obtenidos a partir del alcohol de fórmula I-4 mediante reacción con ácido hidrazónico en las condiciones de Mitsunobu (véase parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción") seguido por reducción con  $PPh_3$ /agua. Adicionalmente se los puede obtener a partir de la cetona de fórmula II-2 mediante aminación reductiva (véase parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción") con acetato de amonio o bencilamina seguido de, en el último caso mediante una etapa de hidrogenación.
- 20 La cetona de fórmula II-2 se obtiene del cetal de fórmula II-1 como se detalla a más adelante. Después de la desprotección de la función éster del cetal de fórmula II-1 (véase parte 8 de la sección "Técnicas generales de reacción"), el ácido resultante es transformado en su amina protectora correspondiente empleando una reacción de Curtius (véase parte 9 de la sección "Técnicas generales de reacción") o una variante de los mismos y finalmente el grupo cetal es retirado con un tratamiento ácido suave, tal como, PTSA en un disolvente org. ac., tal como, THF o MeOH, o acetona. La reacción también puede realizarse empleando un reactivo soportado polimérico, tal como, IR120.
- 25

El alcohol de fórmula II-4 es obtenido a partir de los derivados de nitro correspondiente de fórmula II-3 como se detalla más adelante. El derivado de nitro de fórmula II-3 se reduce (véase parte 4 de la sección "Técnicas generales de reacción") en la amina saturada correspondiente, que se protege como un carbamato, un derivado de *N*-bencilo o *N*-acetilo (véase parte 1 de la sección "Técnicas generales de reacción"). Si aún se encuentra en su lugar, el grupo OAc protector es posteriormente retirado mediante tratamiento con  $Na_2CO_3$  ac. en MeOH o THF. De

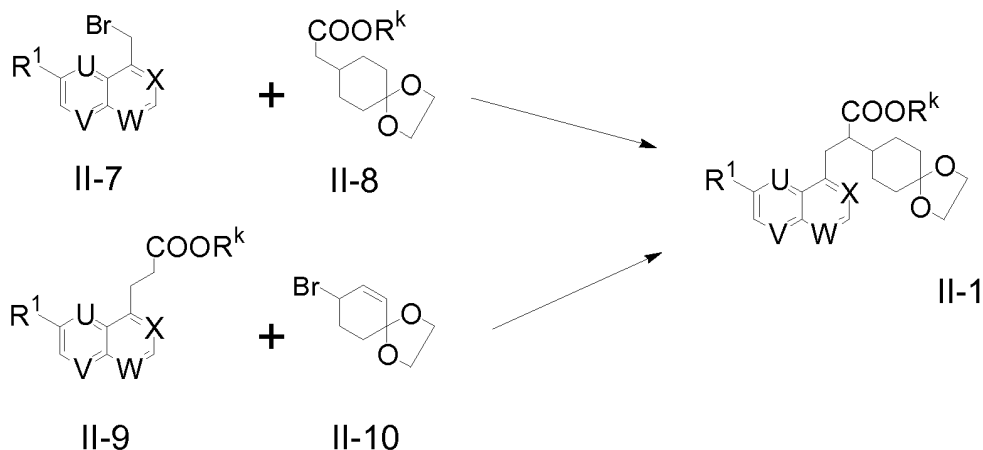
30



manera alternativa, el alcohol de fórmula II-4 es obtenido a partir de los derivados de cetona correspondientes de fórmula II-2 mediante reducción con un reactivo hidruro tal como  $\text{NaBH}_4$ .

Los derivados de amina de fórmula II-6 se obtienen a partir de los derivados de éster de fórmula II-5 después de una hidrólisis secuencial en su ácido correspondiente, seguida de una reacción de Curtius, seguida de una hidrólisis del intermediario isocianato con agua (véase parte 9 de la sección "Técnicas generales de reacción").

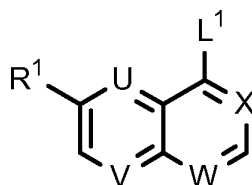
Los cetales de fórmula II-1 pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 2 a continuación.



**Esquema 2**

En el Esquema 2, U, V y W tienen el mismo significado que en la fórmula I, X representa  $\text{CR}^2$ , siendo  $\text{R}^2$  como se define en fórmula I y  $\text{R}^k$  representa alquilo o bencilo.

Los cetales de fórmula II-1 pueden ser obtenidos (Esquema 2) mediante reacción de los aniones de los derivados de acetato de fórmula II-8, que son generados con una base orgánica, tal como, LDA o LiHMDS en un disolvente aprótico seco entre  $-70^\circ\text{C}$  y  $-30^\circ\text{C}$ , con los derivados de bromometilo de fórmula II-7. Estos derivados de se preparan ya sea mediante brominación de los derivados de metilo correspondientes como se describe en el documento n° WO 2006/046552 ( $\text{U} = \text{N}$ ) o en el documento n° WO 2006/093253 ( $\text{W} = \text{N}$ ) mediante tratamiento con NBS o bromo o mediante la transformación de los aldehídos correspondientes obtenidos de acuerdo con el documento n° WO 2006/032466 o el documento n° WO 2006/021448 en sus bencil-alcoholes, mediante reducción con un reactivo borohidruro, tal como,  $\text{NaBH}_4$  y una transformación posterior en su derivado de bromo correspondiente mediante reacción con  $\text{PBr}_3$ . De manera alternativa, el cetal de fórmula II-1 puede ser obtenido mediante la reacción del anión generado por la reacción de los derivados de éster II-9 con una base orgánica tal como LDA o LiHMDS en un disolvente aprótico seco, tal como, THF entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $-30^\circ\text{C}$  en los derivados de bromo de fórmula II-4 (preparados de acuerdo con el documento US 5.536.725). Los derivados de éster de fórmula II-9 pueden ser obtenidos en un proceso de dos etapas, las cuales consisten en la reacción del anión trietilsfenoacetato con los aldehídos requeridos (por ejemplo, de acuerdo con *J. Am. Chem. Soc.* (1961), 83, 1733) seguido de la hidrogenación catalítica sobre un catalizador noble tal como Pd/C. De manera alternativa, los derivados de éster de fórmula II-9 pueden ser obtenidos empleando una reacción de Heck (véase parte 11 de la sección "Técnicas generales de reacción") involucrando los derivados de fórmula II-11



**II-11**

en la que U, V y W tienen el mismo significado que en la fórmula I, X representa  $\text{CR}^2$ ,  $\text{R}^2$  es como se define en fórmula I y  $\text{L}^1$  es  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  o halógeno (preferentemente yodo o bromo), y los derivados de acrilato apropiados, seguido de una hidrogenación catalítica sobre un catalizador noble (por ejemplo Pd/C).

Los intermediarios de fórmula II-3 pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 3 a continuación.



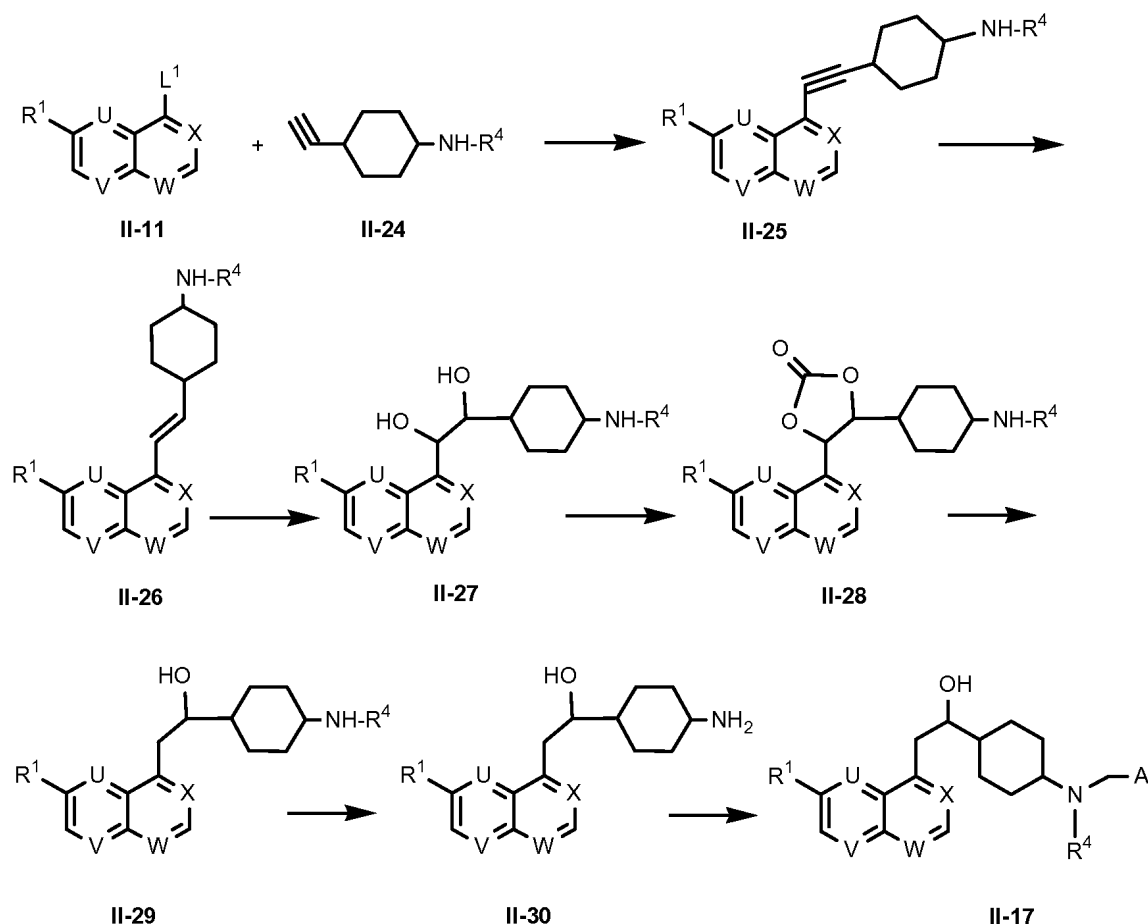
de fórmula II-14 o II-15 como en la variante f) o g) de los "Métodos generales de preparación" o mediante aminación reductiva de las cetonas de fórmula II-16 (véase parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción") o mediante la sustitución de los alcoholes de fórmula II-17 con azidas bajo las condiciones de Mitsunobu (véase parte 5 de la sección "Técnicas generales de reacción") seguido de hidrogenación sobre un catalizador noble, tal como, Pd/C.

- 5 Los compuestos de fórmula II-14 pueden ser obtenidos mediante reacción de nitroaldol (véase parte 10 de la sección "Técnicas generales de reacción") de los aldehídos de fórmula II-20 con los derivados de nitro fórmula II-19. Los derivados anteriores pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula II-18 ( $R^m = OH$ ) después de la transformación secuencial en sus mesilatos, tosilatos o triflatos correspondientes de fórmula II-18 ( $R^m = OSO_2R^n$ ;  $R^n = Me$ , tosilato o  $CF_3$ ), reacción con NaI en un disolvente polar, tal como, acetona entre 20 °C y 80 °C (compuesto de fórmula II-18 en la que  $R^m = I$ ) y reacción con nitrito de sodio en un disolvente polar tal como THF, DMSO o DMF entre 20 °C y 80 °C en presencia de una base, tal como, TEA o urea.

- 15 Los compuestos de fórmula II-15 pueden ser obtenidos mediante una reacción de nitroaldol de eliminación en tándem de las cetonas de fórmula II-22 con los derivados de nitro de fórmula II-12 (véase parte 10 de la sección "Técnicas generales de reacción"). Los compuestos de fórmula II-22 pueden ser obtenidos mediante una reacción de aminación reductiva de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (el compuesto de fórmula II-21) con una amina de fórmula IX como se define anteriormente (véase parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción"), desprotección posterior del cetel en medio ácido (por ejemplo AcOH o ácido clorhídrico diluido) y protección final de la función amina con un grupo Boc o Cbz (preferentemente Boc; véase párrafo 1.1 de la sección "Técnicas generales de reacción").

- 20 Los compuestos de fórmula II-16 pueden ser obtenidos ya sea mediante oxidación de los alcoholes II-17 correspondientes empleando procedimientos estándar de oxidación, tal como, las reacciones de Swern, de peryodinato de Dess-Martin o el procedimiento de oxidación de Ley, empleando perrutenato de tetrapropilamonio (*Synthesis* (1994), 7, 639-66), o mediante la hidratación de los derivados de alquino de fórmula II-23 como se describe en el documento nº WO 2006/032466.

- 25 Una ruta posible de preparación de los alcoholes de fórmula II-17 se resume en el Esquema 5 a continuación.



Esquema 5

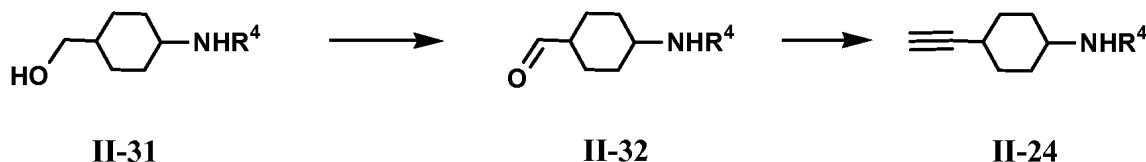
En el Esquema 5,  $L^1$  es  $OSO_2CF_3$  o un átomo de halógeno (preferente-mente Br o Cl),  $R^4$  es un grupo amino

protector como en los compuestos de fórmula IIb (en particular Cbz o Boc), X representa  $CR^2$ , siendo  $R^2$  como se define en fórmula I, y  $R^1$ , U, V, W y A tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula II-17 pueden ser obtenidos (Esquema 5) a partir de los compuestos II-30 mediante aminación reductiva con una amina de fórmula IX (véase parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción").

Los intermediarios de fórmula II-25 pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de fórmula II-11 mencionados anteriormente y los derivados de alquino terminales de fórmula II-24. Los alquinos de fórmula II-24 y los 4-trifluorometansulfonatos de fórmula II-11 ( $L^1 = OSO_2CF_3$ ) pueden ser acoplados en condiciones de Sonogashira empleando una cantidad catalítica de sal de paladio, una base orgánica, tal como, TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (usualmente yoduro de cobre) en un disolvente, tal como, DMF, entre 20 °C a 100 °C (véase Sonogashira, K. en *Metal-Catalyzed Reactions*, Diedrich, F., Stang, P.J., editores; Wiley-VCH: Nueva York 1998). Los alquinos resultantes de fórmula II-25 pueden ser hidrogenados para formar el alqueno de fórmula II-26 empleando los métodos revisados por Siegel, S. et al. en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, editores; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, p. 417-470. Los alquenos-(E) de fórmula II-26 pueden ser transformados en los derivados de *cis*-diol quirales correspondientes de fórmula II-27 mediante tratamiento con mezclas AD en presencia de metansulfonamida en una mezcla de agua/2-metil-2-propanol como se describe en *Chem. Rev.* (1994), **94**, 2483. El sentido de inducción basado en el ligando quiral contenido en la mezcla, ya sea un ligando basado en una dihidroquinina en una mezcla AD- $\alpha$  o un ligando basado en dihidroquinidina en mezcla AD- $\beta$ . Los *cis*-dioles quirales de fórmula II-27 pueden ser transformados en los carbonatos cíclicos correspondientes de fórmula II-28 mediante tratamiento con fósgeno, difósgeno o trifósgeno con cualquiera en presencia de una base orgánica tal como TEA o piridina, o con carbonildimidazol en un disolvente inerte, tal como, DCM o THF a una temperatura en el intervalo entre -78 °C y 50 °C, y preferentemente a una temperatura en el intervalo entre 0 °C y 20 °C. Los carbonatos cíclicos de fórmula II-28 pueden posteriormente ser transformados en los alcoholes homobencílicos de fórmula II-29 mediante hidrogenólisis empleando un sistema catalítico tal como Pd/C en presencia de hidrógeno en un disolvente, tal como, EA. Los intermediarios de fórmula IV-7 pueden ser transformados adicionalmente en compuestos de fórmula II-17 mediante la separación secuencial del grupo protector  $R^4$  (véase parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción") para dar el compuesto de fórmula II-30, aminación reductiva (véase parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción") y reinstalación del grupo protector  $R^4$  (véase parte 1 de la sección "Técnicas generales de reacción").

Los derivados de alquino de fórmula II-24 pueden ser preparados tal como se presenta en el Esquema 6 a continuación.

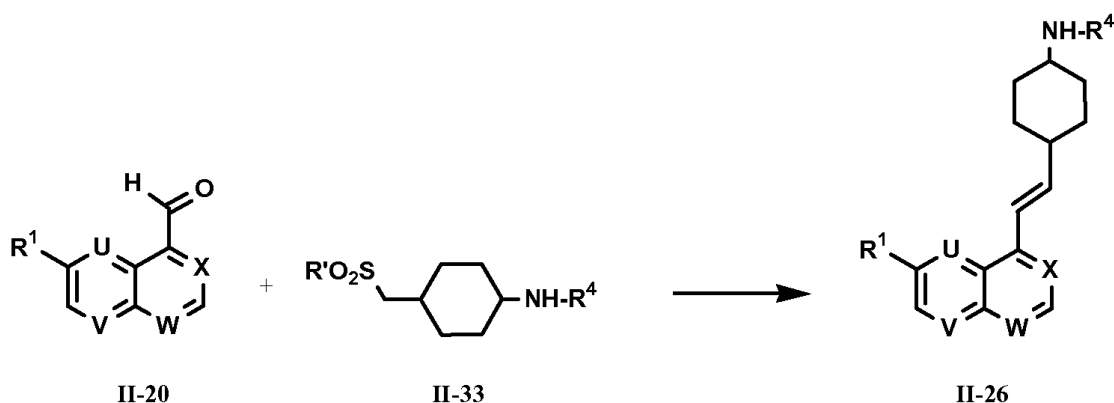


**Esquema 6**

En el Esquema 6,  $R^4$  es un grupo amino protector tal como se define en fórmula II-b (en particular Cbz o Boc).

Los derivados de alquino de fórmula II-24 pueden en general ser obtenidos (Esquema 6) a partir de los alcoholes adecuados de fórmula II-31 (por ejemplo, aquellas en la que  $R^4$  es Boc), que pueden ser convertidos en primer lugar en los aldehídos de fórmula II-32 empleando por ejemplo los protocolos de oxidación Moffat-Swern (véase *Synthesis* (1981), 165), o el peryodinano de Dess-Martin (véase *J. Am. Chem. Soc.* (1991), 113, 7277). El aldehído es convertido en los alquinos correspondientes empleando el protocolo de Corey-Fuchs (formación de dibromuro gema, después tratamiento con *n*-BuLi) como se describe en *Tetrahedron Letters* (1972), 3769 o empleando un derivado de diazo dimetil-2-oxopropilfosfonato (conocido como reactivo de Ohira's, *Synth. Comm.* (1989), 19, 561) o dimetildiazometilfosfonato como se describe en *Synlett* (2003), 59 y *Synlett* (1996), 521.

Una reacción alternativa que puede ser usada para obtener los alquenos-(E) de fórmula II-26 se presenta en el Esquema 7 a continuación.

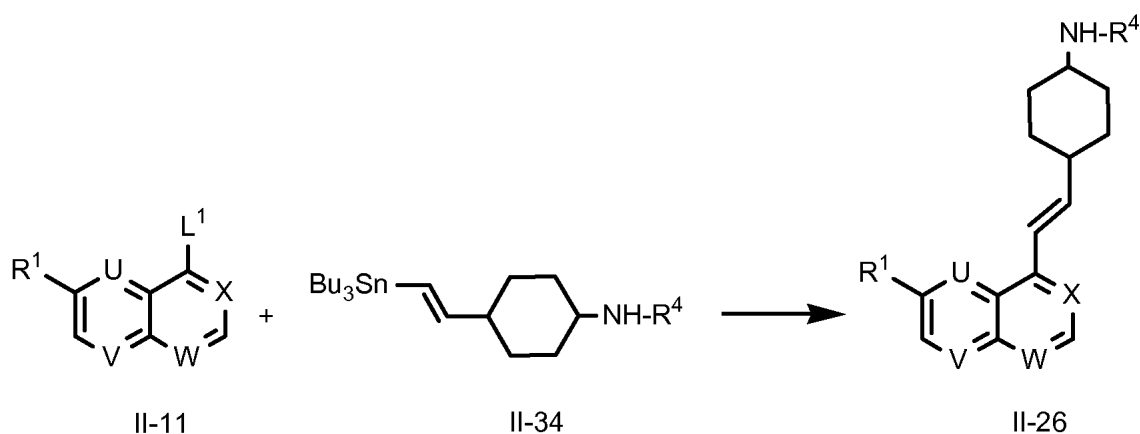


Esquema 7

En el Esquema 7,  $R^1$  es 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo o benzotiazol-2-ilo,  $R^4$  es un grupo amino protector como en los compuestos de fórmula II-b (en particular Cbz o Boc), X representa  $CR^2$ , siendo  $R^2$  como se define en fórmula I, y  $R^1$ , U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I.

En consecuencia, los compuestos de fórmula II-26 pueden ser obtenidos (Esquema 7) como isómeros-(E) a partir de los derivados de aldehído de fórmula II-20 y las sulfonas de fórmula II-33 después de reacción en presencia de KHMDS o LiHMDS en un disolvente, tal como, 1,2-DME, DMF o tolueno entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $0^\circ\text{C}$ , como se revisa por Blakemore, P.R en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2002), 2563–2585. Las sulfonas de fórmula II-33 pueden ser obtenidas a partir de los derivados de alcohol correspondientes de fórmula II-31 (ver el Esquema 6) mediante un acoplamiento de Mitsunobu (véase parte 5 de la sección “Técnicas generales de reacción”) con 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol o benzotiazol-2-tiol. Una ruta alternativa para la formación del intermediario sulfuro requiere la activación de los alcoholes de fórmula II-31 como por ejemplo, tosيلات, triflatos o mesilatos (véase parte 6 de la sección “Técnicas generales de reacción”). Una vez activados, los alcoholes de fórmula II-31 pueden reaccionar con NaI o KI en acetona a una temperatura en el intervalo entre  $0^\circ\text{C}$  y  $65^\circ\text{C}$ , para formar los yoduros correspondientes. Este último sirve como agente alquilante para 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol. La reacción de alquilación se realiza en presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en un disolvente tal como EtOH a una temperatura en el intervalo entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $70^\circ\text{C}$ . Los derivados de intermedios de sulfuro resultantes se oxidan adicionalmente en las sulfonas correspondientes de fórmula II-33. Se puede emplear un amplio intervalo de agentes oxidantes para realizar tal reacción, tal como MCPBA en un disolvente tal como DCM, oxone® en un disolvente tal como MeOH ac. (véase *Tetrahedron Lett.* (1981), 22, 1287) o peróxido de hidrógeno ac. en presencia de heptamolibdato de amonio tetrahidrato en EtOH (ver *J. Org. Chem.* (1963), 28, 1140).

Una ruta adicional para los alquenos-(E) de fórmula II-26 se presenta en el Esquema 8 a continuación.



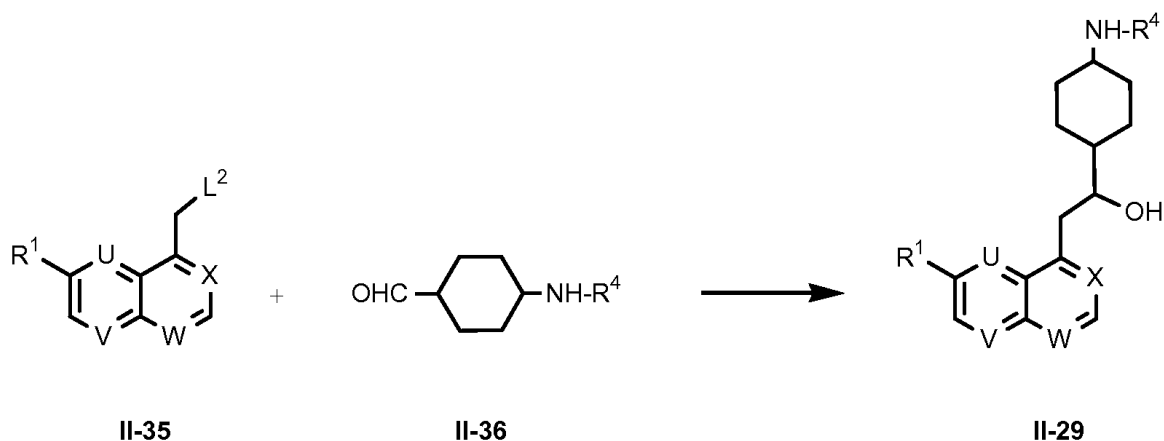
Esquema 8

En el Esquema 8,  $L^1$  es  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  o halógeno,  $R^4$  es un grupo amino protector como en los compuestos de fórmula II-b (en particular Cbz o Boc), X representa CH y  $R^1$ , U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Conforme a esta ruta, el derivado de 4-trifluorometansulfonato de fórmula II-11 ( $L^1 = \text{OSO}_2\text{CF}_3$ ) puede ser acoplado (Esquema 8) con el organoestaño de fórmula II-34 que deriva del alquino terminal derivado de fórmula II-24 (véase Esquema 5) para producir el alqueno-(E) de fórmula II-26. De esta manera, la reacción de hidroestañación del derivado de alquino de fórmula II-24 empleando hidruro de tributilestaño y una cantidad catalítica de ya sea una sal

de paladio o un complejo de molibdeno genera una mezcla E:Z del intermediario vinilestaño como se describe en *J. Org. Chem.* (1990), 55, 1857. El vinilestaño se hace reaccionar con un derivado de 4-trifluorometansulfonato de fórmula II-11 en condiciones de acoplamiento de Stille (como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* (1987), 109, 5478). Las condiciones típicas de reacción involucran una fuente de paladio(0) tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio o dicloro bis(trifenilfosfin)paladio, LiCl y un barredor de radicales, tal como, 2,6-dimetil-4-metilfenol en un disolvente, tal como, DMF o dioxano a una temperatura en el intervalo entre 0 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo entre 20 °C y 80 °C. Como la reacción procede normalmente a una tasa más alta empleando (E)-vinilestaño, el alqueno-(E) de fórmula II-26 es normalmente obtenido con una alta pureza isomérica.

Un método de preparación alternativa para la obtención de los compuestos de fórmula II-29 se resume en el Esquema 9 a continuación.

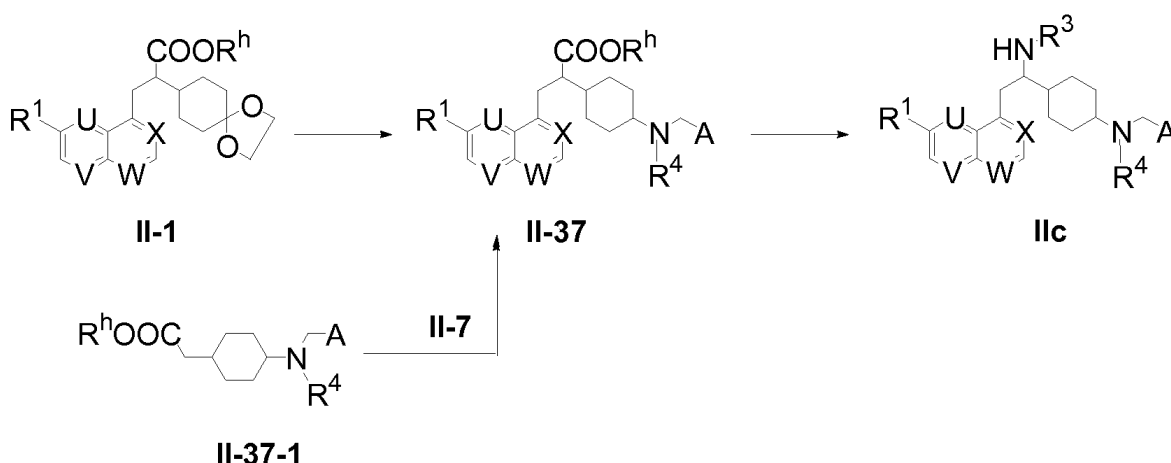


Esquema 9

En el Esquema 9,  $L^2$  es MgCl, MgBr, Li o K,  $R^4$  es un grupo amino protector como en los compuestos de fórmula II-b (en particular Cbz o Boc), X representa  $CR^2$ , siendo  $R^2$  como se define en la fórmula I, y  $R^1$ , U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Como se ilustra en el Esquema 9, los compuestos de fórmula II-29 también pueden ser obtenidos mediante la reacción del derivado de aldehído de fórmula II-36 ya sea mediante un reactivo de Grignard de fórmula II-35 ( $L^2$  = MgCl, MgBr) en un disolvente seco, tal como, éter o THF entre 0 °C y 60 °C o con un derivado de litio o de potasio de fórmula II-35 ( $L^2$  = Li, Na o K) en un disolvente, tal como, THF o éter entre -78 °C y 20 °C.

Los intermediarios de fórmula IIc pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 10 a continuación.



Esquema 10

En el Esquema 10, U, V, W y A tienen el mismo significado que en la fórmula I,  $R^3$  y  $R^4$  son grupos amino protectores como se definen en fórmula IIc (en particular Cbz o Boc), X representa  $CR^2$ , siendo  $R^2$  como se define en fórmula I,  $R^h$  es alquilo o bencilo y  $R^1$ , U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula IIc pueden ser obtenidos (Esquema 10) mediante la transformación del éster correspondientes de fórmula II-37 en el derivado de amina protegida correspondiente empleando una reacción de

- 5 Curtius o una variante de la misma (véase parte 9 de la sección “Técnicas generales de reacción”); en caso de que se use agua para detener la reacción, se lleva a cabo una etapa de protección de amina después de la reacción de Curtius (véase parte 1 de la sección “Técnicas generales de reacción”). El éster de fórmula II–37 pueden ser obtenido a partir del intermediario de fórmula II–1 mediante desprotección ácida del cetil, seguido de una aminación reductiva con una amina de fórmula IX como se define anteriormente (véase parte 7 de la sección “Técnicas generales de reacción”) y protección de la función amina como un carbamato (por ejemplo Boc o Cbz), como un derivado de *N*-bencilo o como un derivado de *N*-acetilo (véase parte 1 de la sección “Técnicas generales de reacción”). Los compuestos de fórmula II–37 también pueden ser obtenidos mediante la reacción de los derivados de bromo de fórmula II–7 con los ésteres de fórmula II–37–1 (siguiendo el método descrito para la formación de los compuestos de fórmula II–1, a partir de los compuestos de fórmula II–7; Esquema 10). Los intermediarios de fórmula II–37–1 se obtienen mediante la desprotección de los cetales de fórmula II–8 seguidos de aminación reductiva con los compuestos de fórmula IX ( $\text{ACH}_2\text{NH}_2$ ) (véase parte 7 de la sección “Técnicas generales de reacción”) y protección final de la amina secundaria (véase parte 1 de la sección “Técnicas generales de reacción”).

*Preparación de los compuestos de fórmula III<sub>H</sub>*

- 15 Los intermediarios de fórmula III<sub>H</sub> son en realidad intermediarios de fórmula II–16 descritos anteriormente (véase Esquema 4).

*Preparación de los compuestos de fórmula IV<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula IV<sub>H</sub> pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula V o a partir de los compuestos de fórmula VI<sub>H</sub> tal como se describe en la sección “Métodos generales de preparación”.

- 20 *Preparación de los compuestos de fórmula V<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula V<sub>H</sub> son en realidad intermediarios de fórmula II–15 descritos anteriormente (véase Esquema 4).

*Preparación de los compuestos de fórmula VI<sub>H</sub>*

- 25 Los intermediarios de fórmula VI<sub>H</sub> son en realidad intermediarios de fórmula II–14 descritos anteriormente (véase Esquema 4).

*Preparación de los compuestos de fórmula VII<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula VII<sub>H</sub> son en efecto intermediarios de fórmula II–17 descritos anteriormente (véase Esquema 3).

*Preparación de los compuestos de fórmula VIII<sub>H</sub>*

- 30 Los intermediarios de fórmula VIII<sub>H</sub> son en efecto intermediarios de fórmula II–2 descritos anteriormente (véase Esquema 1).

*Preparación de los compuestos de fórmula X<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula X<sub>H</sub> son en efecto intermediarios de fórmula II–6 descritos anteriormente (véase Esquema 1).

- 35 *Preparación de los compuestos de fórmula XII<sub>H</sub>*

Los intermediarios de fórmula XII<sub>H</sub> son en efecto intermediarios de fórmula II–4 descritos anteriormente (véase Esquema 1).

*Preparación de los compuestos de fórmula II<sub>Hest</sub>*

- 40 Los intermediarios de fórmula II<sub>Hest</sub> pueden ser obtenidos mediante las mismas rutas que los compuestos de fórmula II<sub>H</sub>.

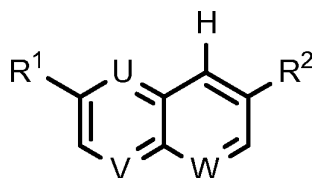
Preparación de los derivados de iniciando con quinolina, [1,5]–naftiridina y quinoxalina:

Los derivados de inicio requeridos de quinolina, [1,5]–naftiridina y quinoxalina de fórmulas II–7, II–11, II–20 o II–35 se preparan siguiendo procedimientos de la bibliografía.

- 45 Los compuestos de fórmula II–7 en la que  $\text{U} = \text{W} = \text{N}$ ,  $\text{V} = \text{CH}$  y  $\text{R}^2$  es H, en la que  $\text{U} = \text{V} = \text{N}$ ,  $\text{W} = \text{CH}$  y  $\text{R}^2$  es H, en la que  $\text{U} = \text{W} = \text{N}$ ,  $\text{V} = \text{CH}$  y  $\text{R}^2$  es F o en la que  $\text{W} = \text{N}$ ,  $\text{U} = \text{V} = \text{CH}$  y  $\text{R}^2$  es F pueden ser obtenidos mediante la reducción de los aldehídos correspondientes conocidos de fórmula II–20 empleando un reactivo hidruro tal como  $\text{NaBH}_4$  en un disolvente tal como THF o MeOH y reacción posterior con  $\text{PBr}_3$  en un disolvente tal como DMF entre 0 °C y 60 °C.

Los compuestos de fórmula II-11 en la que  $U = V = N$  y  $R^2 = H$  pueden ser obtenidos mediante la reacción de los derivados de fenol correspondientes (en los que  $L^1$  sería un OH en vez de un  $OSO_2CF_3$  o halógeno) que pueden ser preparados de acuerdo con el documento n° WO 2004/002490 empleando  $PBr_3$  tal como se describe anteriormente.

- 5 Los aldehídos de fórmula II-20 en la que  $W = N$  y  $R^2$  es F pueden ser obtenidos a partir de los derivados de quinolina correspondientes conocidos de fórmula II-38



II-38

en la que  $R^1$ , U y V son como se define en fórmula I mediante la reacción del anión generado con una base orgánica fuerte tal como LDA o un alquililitio, tal como,  $n-BuLi$ , entre  $-78^\circ C$  y  $-20^\circ C$  con DMF tal como se describe en *J. Org. Chem.* (1980), 45, 1514.

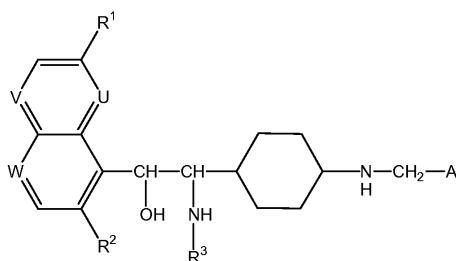
- 10 Los compuestos de fórmula II-35 en la que  $L^2$  es  $MgBr$  se preparan a partir de los derivados de correspondientes de fórmula II-7 mediante reacción con magnesio en un disolvente seco tal como éter entre  $0^\circ C$  y  $60^\circ C$ .

#### Preparación de los compuestos de fórmula I<sub>OH</sub>:

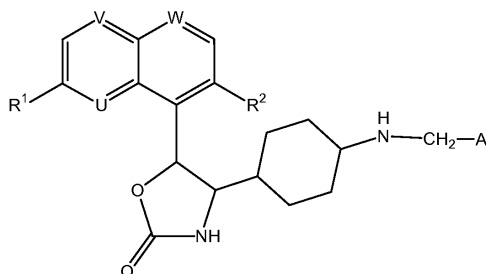
Métodos generales de preparación:

Los compuestos de fórmula I<sub>OH</sub> pueden ser fabricados de acuerdo con la presente invención mediante

- 15 a) desprotección, gracias a métodos descritos en la parte 2 de la sección "Técnicas generales de reacción", un compuesto de fórmula II<sub>OH</sub>

II<sub>OH</sub>

- 20 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , U, V, W y A son como en la fórmula I y  $R^3$  representa un grupo amino protector, tal como,  $COOR^b$ ,  $COR^c$ ,  $SO_2R^d$  o bencilo, en la que  $R^b$  es *tert*-butilo, alilo, bencilo o 9-fluorenilmetilo,  $R^c$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y  $R^d$  representa 2-nitro-fenilo o 4-nitro-fenilo; o  
b) tratando un compuesto de fórmula III<sub>OH</sub>

III<sub>OH</sub>

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , U, V, W y A son como en la fórmula I con una base inorgánica tal como  $LiOH$  o  $Ba(OH)_2$ .

- 25 Los compuestos de fórmula I<sub>OH</sub> con estereoquímica controlada en los átomos de carbono que portan la amina libre y los grupos hidroxilo se obtienen mediante la separación de los diastereómeros mediante cristalización con un ácido quiral tal como ácido alcanforsulfónico, mediante separación de la mezcla diastereomérica en una columna quiral o mediante la separación de los carbamatos diastereoméricos obtenidos a partir de las aminas y un cloroformiato quiral

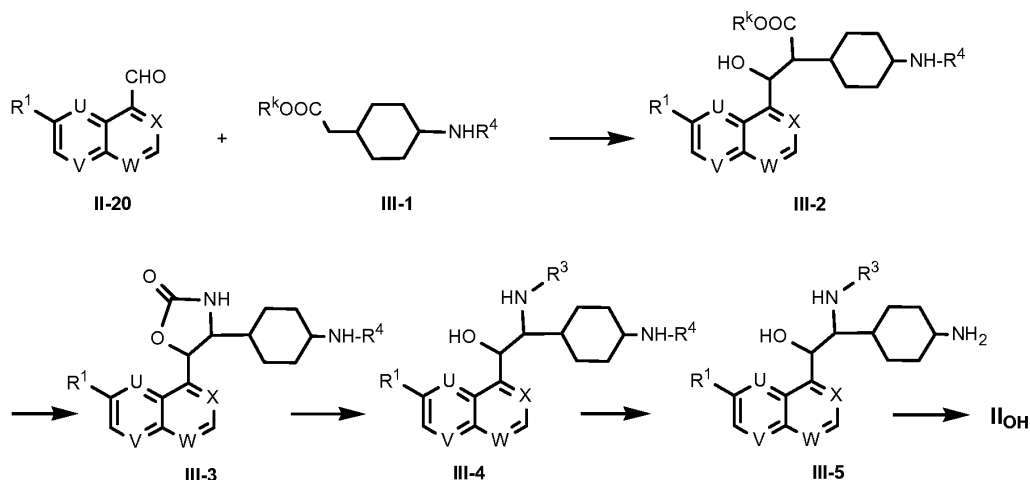


tal como (–)-mentilcloroformiato ya sea mediante cristalización o en una columna no quiral.

Preparación de diversos intermediarios de síntesis:

*Preparación de los compuestos de fórmula II<sub>OH</sub>*

Los intermediarios de fórmula II<sub>OH</sub> pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 11 a continuación.



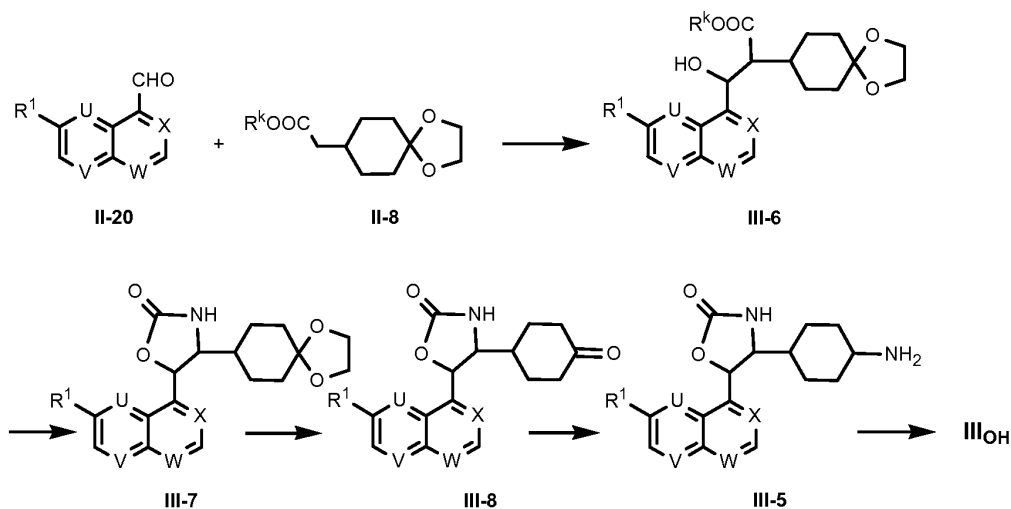
**Esquema 11**

En el Esquema 11, R<sup>1</sup>, U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I, X representa CR<sup>2</sup>, siendo R<sup>2</sup> como se define en la fórmula I, R<sup>4</sup> es un grupo amino protector tal como Boc o Cbz, R<sup>3</sup> es un grupo amino protector tal como Fmoc, R<sup>k</sup> representa un alquilo menor tal como metilo o etilo.

- 10 El anión obtenido mediante la reacción de una base orgánica fuerte tal como LiHMDS entre –80 °C y –40 °C en el éster de fórmula III–1 (preparado de acuerdo con el documento n° WO 00/24717) pueden reaccionar con el aldehído de fórmula II–20, generando el hidroxieéster de fórmula III–2. Este éster puede ser transformado en los ácidos correspondientes mediante saponificación y reacción adicional con DPPA entre 20 °C y 100 °C, llevando a la oxazolidinona de fórmula III–3. El tratamiento adicional con una base inorgánica tal como LiOH o Ba(OH)<sub>2</sub> lleva a la
- 15 formación de los aminoalcoholes correspondientes que pueden ser protegidos para proporcionar el intermediario de fórmula III–4. La separación selectiva del grupo protector R<sup>4</sup> permite el compuesto de fórmula III–5 que puede ser convertido en el compuesto de fórmula II<sub>OH</sub>. Después de aminación reductiva con el aldehído de fórmula XI (véase anteriormente antes) tal como se describe en la parte 7 de la sección “Técnicas generales de reacción”.

*Preparación de los compuestos de fórmula III<sub>OH</sub>*

- 20 Los intermediarios de fórmula III<sub>OH</sub> pueden ser obtenidos tal como se resume en el Esquema 12 a continuación.



**Esquema 12**

En el Esquema 12, R<sup>1</sup>, U, V y W tienen los mismos significados que en la fórmula I, X representa CR<sup>2</sup>, siendo R<sup>2</sup> como se define en la fórmula I, R<sup>k</sup> representa un alquilo menor tal como metilo o etilo.

El anión obtenido mediante la acción de una base orgánica fuerte tal como LiHMDS entre -80 °C y -40 °C en el éster de fórmula II-8 pueden reaccionar con el aldehído de fórmula II-20, generando el hidroxiéster de fórmula III-6. Este éster puede ser transformado en el ácido correspondiente mediante saponificación y reacción adicional con DPPA entre 20 °C y 100 °C, llevando a la oxazolidinona de fórmula III-7. El grupo protector de cetel pueden ser retirado bajo tratamiento ácido y la cetona resultante ser sometida a aminación reductiva con acetato de amonio tal como se describe en la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción", llevando al derivado de amina de fórmula III-5 que puede a su vez ser sometido a aminación reductiva con el aldehído de fórmula XI (véase anteriormente) tal como se describe en la parte 7 de la sección "Técnicas generales de reacción", para obtener el compuesto de fórmula III-OH.

En los Ejemplos siguientes se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance en cualquier manera.

### Ejemplos

- 15 Todas las temperaturas se presentan en °C. Todas las investigaciones de HPLC analíticas y preparativas en fases no quirales se realizan empleando columnas basadas en RP-C18.

#### Preparación A: (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal:

##### A.i. etiléster de ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-acrílico:

- 20 A una suspensión de NaH (1,13 g, 60 % en una dispersión de aceite, 28,2 mmol) enfriada con hielo en THF (32 ml) se le añadió trietil-fosfonoacetato (5,6 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Se añadió gota a gota 2,5-difluoro-benzaldehído (3,34 g, 23,5 mmol). Después de 30 minutos, se añadió NaHSO<sub>4</sub> ac. al 10 % (100 ml) y la mezcla se diluye con EA (150 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (Hex-EA 19-1) para proporcionar el éster del título (5,0 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (dd, J = 1, 16,1 Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 7,13-7,03 (m, 2H); 6,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

##### A.ii. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-en-1-ol:

- 30 A una solución del intermediario A.i (5,0 g, 23,5 mmol) en éter (100 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió una solución de DIBAH (1M en Hex, 60 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió agua (6 ml) y la mezcla se agitó 30 minutos. El sólido se retiró por filtración y se lavó cuidadosamente con éter. El filtrado se concentró a sequedad para obtener el alcohol del título (4,0 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,15 (ddd, J = 3,1, 5,9, 9,0 Hz, 1H); 7,00 (td, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H); 6,95 6,87 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 1,3, 16,1 Hz, 1H); 6,45 (td, J = 5,3, 16,1 Hz, 1H); 4,38 (d a, J = 5,3 Hz, 2H); 1,63 (s, 1H).

##### A.iii. (E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal:

- 40 A una solución del intermediario A.ii (1,70 g, 10 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió a temperatura ambiente, una solución de peryodinano de Dess-Martin (15 % en peso en DCM, 20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Después de concentración a sequedad, el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (Hex-EA 9-1) para proporcionar el aldehído del título (1,06 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 1H); 7,79 (solapado dd, J = 1,4, 16,0 Hz, 1H); 7,46-7,37 (m, 2H); 6,67 (dd, J = 7,6, 16,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 1: 6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

- 45 1.i. *Trans*-4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexilmetil éster del ácido toluen-4-sulfónico:

- 50 A una solución enfriada con hielo de *terc*-butiléster del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-carbámico (7,06 g, 30,8 mmol) en DCM (120 ml) y THF (30 ml), se le añadió TEA (8,5 ml, 2 equiv.) y p-TsCl (7 g, 1,2 equiv.). Después, la mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Se añadió DMAP (1 g) y la reacción se lleva a cabo durante 2 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con CuSO<sub>4</sub> saturado (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera. Después, la fase orgánica se concentró a sequedad. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El tosilato del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11,7 g, rendimiento del 99 %).
- EM (IEN, m/z): 384,3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 1.ii. *terc*-butiléster de ácido trans-(4-yodometil-ciclohexil)-carbámico:

A una solución del intermediario 1.i (11,7 g, 30,5 mmol) en acetona (100 ml), se le añadió NaI (13,7 g, 3 equiv.). La solución se calentó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en agua, se filtró y el sólido se lavó cuidadosamente con agua. El sólido se recogió y se secó a alto vacío para proporcionar el yoduro del título en forma de un sólido de color blanco (10,2 g, rendimiento del 98 %).

5 EM (IEN, m/z): 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

1.iii. *terc-butiléster de ácido trans-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-ilsulfanilmetil)-ciclohexil]-carbámico:*

10 A una solución de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (5,84 g, 32,8 mmol) en EtOH (65 ml), se le añadió KOH en polvo (2 g, 35,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1 hora a reflujo. Después se añadió el intermediario 1.ii (10,1 g, 29,8 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta ambiente y se concentró a a sequedad. El residuo se resuspendió en agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó a un peso constante (11,15 g, rendimiento del 96 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,66 (s a, 5H); 6,70 (d amplio, J = 7,9 Hz, 1H); 3,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,18 (m, 1H); 1,82-1,75 (m, 4H); 1,58 (m, 1H); 1,36 (s, 9H); 1,36-1,01 (m, 4H),

EM (IEN, m/z): 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 1.iv. *terc-butiléster de ácido trans-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonilmetil)-ciclohexil]-carbámico:*

20 A una solución agitada del intermediario 1.iii (11,2 g, 28,6 mmol) en EtOH (265 ml), se le añadió a ta una solución de heptahidrato de molibdato de amonio (4,4 g, 3,6 mmol) en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ac. al 30 % (38 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 horas, calentándose antes a 75 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró cuidadosamente a presión reducida y el sólido se diluyó con agua, se filtró y se lavó con agua. La sulfona del título se secó adicionalmente a un peso constante (11,0 g, rendimiento del 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63-7,49 (m, 5H); 4,82 (s a, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,35 (m, 1H); 2,06-1,96 (m, 4H); 1,36 (s, 9H); 1,28-1,04 (m, 4H).

1.v. *terc-butiléster de ácido {4-[(E)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-ciclohexil}-carbámico:*

25 A una solución del intermediario 1.iv (14 g, 33,2 mmol) (14 g, 33,2 mmol) y 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (6,56 g, 34,8 mmol) en 1,2-DME (150 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de KHMDS (100 ml, 0,5 M en tolueno, 49,82 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a esta temperatura antes de calentar a ta. Después se continuó agitando durante 1 hora, la reacción se detuvo con salmuera (75 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en Hept-éter (1-1, 300 ml), se filtró y se secó al alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de polvo de color beige (9,25 g, rendimiento del 73 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,62-7,49 (m, 3H); 6,94 (d, J = 15,4 Hz, 1H); 6,19 (dd, J = 7,1, 15,4 Hz, 1H); 4,42 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,19-2,10 (m, 2H); 2,00-1,95 (m, 2H); 1,48 (s, 9H); 1,48-1,34 (m, 2H); 1,30-1,21 (m, 2H),

35 EM (IEN, m/z): 383,3 [M+H]<sup>+</sup>.

1.vi. *terc-butiléster de ácido trans-{4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

40 A una solución del intermediario 1.v (9,25 g, 24,1 mmol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) y agua (100 ml), se le añadieron metanosulfonamida (2,6 g, 26,5 mmol) y mezcla AD-α (37 g). La mezcla resultante se agitó a ta durante toda la noche. Se añadió en porciones bisulfito de sodio (36 g). Después de agitar durante 20 minutos, las dos fases se decantaron. La fase ac. se extrajo adicionalmente con EA (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (EA a EA-MeOH a 9:1) para proporcionar el diol del título en forma de un sólido de color beige (6,86 g, rendimiento del 68 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,81 (s a, 1H); 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 5,70 (dd, J = 1,6, 6,6 Hz, 1H); 5,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 4,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,47 (td, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H); 3,17 (s a, 1H); 2,09-1,96 (m, 2H); 1,84-1,76 (m, 2H); 1,48 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,23-0,93 (m, 3H).

1.vii. *terc-butiléster de ácido trans-{4-[(4S,5S)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-il]-ciclohexil}-carbámico:*

50 A una solución del intermediario 1.vi (6,86 g, 16,4 mmol) enfriada con hielo en DCM (100 ml), se le añadieron en porciones piridina (7,93 ml, 98,5 mmol) y trifósgeno (2,49 g, 8,2 mmol). La reacción se agitó 30 minutos a esta temperatura y después 30 minutos a ta. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y las dos fases se decantaron. La fase acuosa se extrajo una vez con DCM (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja (6,81 g, rendimiento del 94 %).

55 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,83 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 9,0 Hz,

1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 4,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,13 (m, 1H); 1,88-1,68 (m, 5H); 1,38 (s, 9H); 1,18 1,13 (m, 4H),

EM (IEN, m/z): 444,0 [M+H<sup>+</sup>].

*1.viii. terc-butiléster de ácido trans-{4-[(1R)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

- 5 A una solución del intermediario 1.vii (3,7 g, 8,34 mmol) en EA (50 ml), se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C (hidratado, 1,8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y MeOH (20 ml). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH al 0,3 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, rendimiento del 56 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,06 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,40 3,20 (m, 3H); 2,11-1,91 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,40-1,15 (m, 5H).
- EM (IEN, m/z): 402,0 [M+H<sup>+</sup>].

*1.ix. benciléster de ácido trans-{4-[(1R)-1-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

- 15 Una solución del intermediario 1.viii (1,9 g) en TFA (10 ml), se agitó a ta durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en NaOH 2N hasta que se formó una emulsión de color blanca. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM-MeOH (9-1, 3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se recogió en acetona (25 ml) y agua (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,8 g) y Cbz-Cl (0,75 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a ta. El disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,55 g).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,63 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 7,37-7,28 (m, 5H); 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,98 (s, 2H); 4,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,69 (m, 1H); 3,53 (dd, J = 2,7, 12,3 Hz, 1H); 3,21 (m, 1H); 2,77 (dd, J = 9,3, 13,2 Hz, 1H); 1,93-1,76 (m, 4H); 1,22 1,10 (m, 5H).

25 *1.x. benciléster de ácido trans-{4-[2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-acetil]-ciclohexil}-carbámico:*

- A una solución del intermediario 1.ix (3,0 g, 6,88 mmol) en DCM (20 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió, gota a gota DIPEA (3,5 ml, 3 equiv.). Después, una mezcla de complejo trióxido de azufre piridina (2,7 g, 48 %, 8,26 mmol) en DEMO (8,5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida y se añadió agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH 93-7) para proporcionar la cetona del título en forma de un sólido de color amarillento (1,45 g, rendimiento del 48 %).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,35-7,26 (m, 5H); 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,98 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 2,53 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,39-1,13 (m, 4H).
- 35 EM (IEN, m/z): 434,0 [M+H<sup>+</sup>].

*1.xi. benciléster de ácido (RS)-trans-{4-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

- A una solución del intermediario 1.x (1,45 g, 3,33 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadieron acetato de amonio (6,5 g, 25 equiv.) y cianoborohidruro de sodio (0,251 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche y después se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y DCM-MeOH (9-1, 150 ml). Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez más con DCM-MeOH 9-1. Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %) para obtener la amina del título en forma de un sólido de color blanco (1,04 g, rendimiento del 71 %).
- 40 EM (IEN, m/z): 435,3 [M+H<sup>+</sup>].

*1.xii. terc-butiléster de ácido (RS)-[trans-1-(4-amino-ciclohexil)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

- A una solución del intermediario 1.xi. (1,0 g, 2,3 mmol) en DCM (20 ml), se le añadieron agregan trietilamina (0,64 ml, 2 equiv.) y di-terc-butil-dicarbonato (0,75 g, 1,5 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 3 horas. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró en Hept. El sólido se retiró por filtración, se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,05 g) en forma de un sólido de color blanco. Este último se recogió en EA (60 ml) y MeOH (15 ml), se calentó hasta 45 °C y se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C (hidratado, 0,5 g). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad, se secó adicionalmente a AV para proporcionar la amina del título en forma de un sólido de color blanco (0,78 g).
- 50 EM (IEN, m/z): 401,3 [M+H<sup>+</sup>].

*1.xiii. terc-butiléster de ácido (RS)-[trans-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-*

*pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-etil)-carbámico:*

A una solución del intermediario 1.xii (0,783 g, 1,95 mmol) en 1,2-DCE (35 ml) y MeOH (12 ml), se le añadieron 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,417 g, 1,1 equiv.) y tamices moleculares de 3 Å (7,8 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,6 g) de una vez. La reacción se agitó 40 minutos a 0 °C y se diluyó con DCM-MeOH (9-1, 20 ml). La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DCM-MeOH (9-1, 300 ml) y DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,93 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) (rotámetro principal) δ: 10,81 (s, 1H); 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,71 (s a, 2H); 3,70 (solapado m, 1H); 3,56 (dd, J = 3,0, 12,0 Hz, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,74 (t, J = 11,4 Hz, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,95-1,79 (m, 5H); 1,35 (m, 1H); 1,13 (s, 9H); 1,12-1,00 (m, 5H).  
EM (IEN, m/z): 579,2 [M+H<sup>+</sup>].

*1.xiv. terc-butiléster de ácido (1R)-(trans-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-etil)-carbámico y terc-butiléster de ácido (1S)-(trans-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-etil)-carbámico:*

A partir del intermediario 1.xiii (0,05 g), disuelto en MeOH (25 ml), se obtuvieron ambos enantiómeros (0,023 g de cada uno), enantioméricamente puros después de separación mediante HPLC quiral empleando una columna Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, 5 µm a temperatura ambiente. El eluyente empleado fue una mezcla EtOH (que contenía 0,1 % de dietilamina)-Hex (90-10) y el caudal fue de 0,8 ml/min.

El primer enantiómero en eluir, de ahora en adelante llamado intermediario 1.xiv.a, se produjo después de 13,11 min (intensidad máxima registrada a una longitud de onda de 210 nm).

El segundo enantiómero en eluir, de ahora en adelante llamado intermediario 1.xiv.b, se produjo después de 21,23 min. (intensidad máxima registrada a una longitud de onda de 210 nm).

*1.xv. 6-(trans-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*

Una solución del intermediario 1.xiv.a (0,023 g) en TFA (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El disolvente se evaporó y la mezcla se recogió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 ml) y NaOH 1M (4 ml). La mezcla se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 200 ml). La fase orgánica se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trituró en éter para proporcionar la amina del título en forma de sólido de color blancuzco (0,018 g).

EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2: 6-(trans-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

*Se emplearon 2 métodos de preparación diferentes para obtener el compuesto del Ejemplo 2.*

#### **Método A:**

A partir del intermediario 1.xiv.b (0,023 g), el enantiómero del título se obtuvo en forma de sólido de color blancuzco (0,018 g) empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se trituró en éter.

EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H<sup>+</sup>].

#### **Método B:**

*2.B.i. (1R)-trans-1-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexil)-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etiléster de ácido metansulfónico:*

A una mezcla enfriada con hielo del intermediario 1.ix (1,3 g, 2,98 mmol) en DCM (30 ml), se le añadieron TEA (0,83 ml, 2 equiv.), DMAP (0,036 g, 0,1 equiv.) y EMCI (0,3 ml, 1,3 equiv.). La reacción se agitó 15 min. a 0 °C y después 1 hora a ta. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml). Las dos fases se decantaron y la fase orgánica se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM-MeOH 97-3) para obtener el mesilato del título (1,5 g, rendimiento del 97 %) en forma de una espuma de color blanco.

EM (IEN, m/z): 514,2 [M+H<sup>+</sup>].

*2.B.ii. benciléster de ácido trans-{4-[(1S)-1-azido-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil)-carbámico:*

A una solución del intermediario 2.B.i (1,48 g, 2,88 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió azida de sodio (0,6 g). La

mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (4 x 75 ml). Las fases en éter se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (EA–Hept 4–1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g), contaminado con el intermediario 5.v. (15 al 20 %).

5 EM (IEN, m/z): 461,1 [M+H<sup>+</sup>].

*2.B.iii. benciléster de ácido trans-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

A una solución del intermediario 2.B.ii (1,1 g, 2,39 mmol) en THF (20 ml) y agua (2 ml), se le añadió PPh<sub>3</sub> (1,1 g, 1,8 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml). Después se agitó la mezcla de reacción 15 minutos, se enfrió a ta y los extractos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se extrajo con EA–MeOH (9–1, 200 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía (DCM–MeOH 93–7 0 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 7 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,62 g, rendimiento del 59 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,37–7,30 (m, 5H); 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,09 (s a, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 3,59–3,51 (m, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,80 (dd, J = 9,6, 12,3 Hz, 1H); 2,12 (d a, J = 12,9 Hz, 2H); 2,04–1,93 (m, 2H); 1,47–1,13 (m, 7H).

15

*2.B.iv. terc-butiléster de ácido (1S)-(trans-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:*

A partir del intermediario 2.B.iii (0,62 g, 1,42 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,46 g, 0,8 mmol) empleando los procedimientos del Ejemplo 1, etapas 1.xii y 1.xiii. El exceso enantiomérico en favor del compuesto del título es del 67 %. El enantiómero principal (0,120 g) se obtuvo puro empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiv.

20 EM (IEN, m/z): 579,3 [M+H<sup>+</sup>].

*2.B.v. 6-(trans-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 6.iv (0,120g), en todos los aspectos idéntico al intermediario 1.xiv.b, el enantiómero del título (0,098 g) se obtuvo en forma de sólido de color blancuzco empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se trituró en éter.

25 EM (IEN, m/z): 479,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 3: 6-(trans-{4-[(1R\*,2R\*)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido [3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

30

*3.i. metiléster de ácido trans-2-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

A una solución de metiléster de ácido trans-(4-terc-butoxi-carbonilaminociclohexil)-acético (1,80 g, 6,63 mmol; preparado de acuerdo con el documento n° WO 2000/024717) en THF (20 ml) enfriado a –78 °C, se le añadió gota a gota LiHMDS (1M en THF, 17,1 ml) durante 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 1,5 horas en un baño de hielo seco dejando que la temperatura se estableciese a –40 °C. La reacción se enfrió de nuevo a –78 °C y se añadió rápidamente 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (3,35 g, 17,82 mmol; preparado de acuerdo con el documento n° WO 2006/032466) como un sólido (también se añadieron 2 ml de THF para enjuagar) y se continuó agitando durante 1,75 horas a –78 °C. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl ac. (50 ml) y EA (50 ml). Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo una vez con EA (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept–EA 1–1 hasta 1–4) para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (2,68 g, rendimiento del 88 %). El compuesto se obtuvo como una mezcla 1–1 de los isómeros (syn, anti), contaminados con el 10 % del aldehído inicial.

35 EM (IEN, m/z): 460,2 [M+H<sup>+</sup>].

*3.ii. ácido trans-2-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:*

A una solución del intermediario 3.i (3 g, 6,53 mmol) en MeOH/THF/agua 2/2/1 (35 ml), se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,587 g, 7,83 mmol) a ta. La solución resultante se agitó a 50 °C hasta su finalización. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (35 ml) y DCM–MeOH 9–1 (40 ml). El pH de la fase ac. se ajustó a 6–7 mediante la adición de HCl 1M. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo seis veces con DCM–MeOH 9–1 (6 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporan a presión reducida. El residuo sólido se trituró en éter y se filtró. Después del lavado con éter (150 ml) y secado a alto vacío, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,57 g). El compuesto se obtuvo como una mezcla 1–1 de los isómeros (syn, anti).

50 EM (IEN, m/z): 446,1 [M+H<sup>+</sup>].

*3.iii. terc-butiléster de ácido trans-{4-[(4R\*,5R\*)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-oxazolidin-4-il]-}*

55

*ciclohexil}-carbámico:*

A una solución del intermediario 3.ii (1,57 g, 3,52 mmol) en MeCN (20 ml), se le añadieron TEA (0,540 ml, 3,87 mmol) y DPPA (0,854 ml, 3,87 mmol) a ta. La suspensión se calentó a 85 °C durante 45 min. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml) y EA (25 ml). Las dos fases se separaron y la fase ac. extrajo dos veces con EA (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (EA-Hept 3-1 a 1-0) para proporcionar en primer lugar el isómero (4R\*,5R\*) del título (0,495 g, Fr = 0,20 en EA-Hept 3-1) en forma de sólido de color blancuzco y luego el isómero (4S\*,5R\*) en forma de sólido de color blancuzco (0,529 g, Fr = 0,13 en EA-Hept 3-1).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,71 (dd, J = 4,4 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,36 (solapado m, 1H); 4,32 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H); 3,98 (s, 3 H); 2,91 (m 1H); 1,57 1,44 (m, 2H); 1,35-1,21 (m, 3H); 1,28 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,71-0,61 (m, 2H); 1,45 (m, 1H), EM (IEN, m/z): 443,1 [M+H<sup>+</sup>].

3.iv. *terc-butiléster de ácido trans-{4-[(1R\*,2R\*)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

A una solución del intermediario 3.iii (0,632 g, 1,42 mmol) en dioxano (14 ml) y agua (9 ml), se le añadieron octahidrato de hidróxido de bario (0,706 g, 2,24 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo ac. se recogió en una mezcla DCM-MeOH (9-1; 30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporan a presión reducida. Después de secado a alto vacío, el amino alcohol del título se obtuvo en forma de sólido de color amarillento. El sólido se trituró en Hept, se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el aminoácido del título (0,466 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color beige.

EM (IEN, m/z): 417,4 [M+H<sup>+</sup>].

3.v. *terc-butiléster de ácido trans-{4-[(1R\*,2R\*)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-carbámico:*

A una solución del intermediario 3.iv (0,460 g, 1,12 mmol) en acetona (6 ml), THF (6 ml) y agua (6 ml), se le añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,444 g, 5,28 mmol) y luego Fmoc-Cl (98 %, 0,396 g, 1,50 mmol) a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. La reacción se lleva a cabo durante 5 horas. Los extractos volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se filtró. El sólido amarillo se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,787 g, pureza de 80 %).

EM (IEN, m/z): 639,3 [M+H<sup>+</sup>].

3.vi. *9H-fluoren-9-ilmetilo éster de ácido [(1R\*,2R\*)-1-trans-(4-amino-ciclohexil)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

Una solución del intermediario 3.v (0,788 g, 0,98 mmol) en TFA (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y DCM-MeOH (9-1, 10 ml). El pH se ajustó a 13 mediante la adición de NaOH 1M. La fase acuosa se extrajo cinco veces con DCM-MeOH (9-1; 5 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporan a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarilla (0,635 g, pureza de 75 %).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H<sup>+</sup>].

3.vii. *9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido ((1R\*,2R\*)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-trans-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:*

A partir del intermediario 3.vi (0,635 g, 0,884 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,277 g, rendimiento del 44 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El compuesto se purifica mediante cromatografía (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %).

EM (IEN, m/z): 717,1 [M+H<sup>+</sup>].

3.viii. *6-(trans-{4-[(1R\*,2R\*)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido [3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*

A una solución del intermediario 3.vii (0,277 g, 0,39 mmol) en DMF (8,6 ml), se le añadió piperidina (rendimiento del 99 %, 0,462 ml, 4,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La CLEM mostró que la reacción había finalizado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH al 1 % y después 6-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blancuzca (0,129 g, rendimiento del 68 %). El compuesto se obtuvo como una mezcla 3,5-1 de los isómeros *anti-syn*.

EM (IEN, m/z): 495,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4:** *trans-{4-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-*

**fenil)-alil]-amina:**

4.i. *terc-butiléster de ácido [1-trans-{(RS)-4-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:*

- 5 A partir del intermediario 1.xii (0,1 g, 0,25 mmol) y 3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (ver la preparación A, 0,046 g, 1,1 equiv.), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,103 g, rendimiento del 74 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 93-7 0 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 7 %).  
EM (IEN, m/z): 493,2 [M+H<sup>+</sup>].

4.ii. *trans-{4-[(RS)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:*

- 10 A partir del intermediario 4.i (0,1 g, 0,18 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, rendimiento del 42 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante trituración en éter.  
EM (IEN, m/z): 493,2 [M+H<sup>+</sup>].

15 **Ejemplo 5: metiléster de ácido 8-[(2RS)-2-amino-2-trans-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:**

5.i. *8-benciloxi-5-bromo-2-metoxi-quinolina:*

- 20 A una solución enfriada con hielo de 8-benciloxi-2-metoxi-quinolina (preparada tal como se describe en el documento n° WO 2004/02992, 71,09 g, 268 mmol) en DCM (1,6 l), se le añadió NBS (53,0 g, 1,11 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 horas permitiendo que la temperatura alcanzara gradualmente ta. La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (6 x 500 ml), salmuera (4 x 500 ml), se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar el bromuro del título en forma de sólido de color pardo claro (89,37 g, rendimiento del 97 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,57-7,53 (m, 2H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,42-7,29 (m, 3H); 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,34 (s, 2H); 4,13 (s, 3H).

25 5.ii. *8-benciloxi-2-metoxi-5-(E)-estiril-quinolina:*

- 30 A una solución del intermediario 5.i. (59,76 g, 173,6 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (25,69 g, 1 equiv.) en dioxano (320 ml) y agua (80 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,2 g, 225,7 mmol) y Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (5 g, 2,5 mol%). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta ta, se añadieron EA (800 ml), agua (500 ml) y NaHSO<sub>4</sub> al 10 % (300 ml). Las dos fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en éter, se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 g, rendimiento del 97 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 7,60-7,53 (m, 5H); 7,43-7,27 (m, 6H); 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,39 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

35 5.iii. *8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carbaldehído:*

- 40 A una solución del intermediario 5.ii (24,1 g, 65,6 mmol) en DCM (300 ml) y agua (50 ml), se le añadieron NMO (15,84 g, 2 equiv.) y dihidrato de osmato de potasio (0,725 g, 3 %mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de tratamiento con NaHSO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 250 ml) y NaHSO<sub>4</sub> 10 % (250 ml), la fase orgánica se secó empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para obtener el diol del título en forma de una espuma de color pardo (25,7 g). Esta última se recogió en acetona (400 ml), se calentó con un baño de agua a una temperatura próxima a 40 °C y se trató con una solución de peryodato de sodio (34,23 g, 160,0 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua (700 ml) y los extractos volátiles se retiraron al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (500 ml). La fase orgánica se secó empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se vertió en agua, se filtró, se enjuagó varias veces con agua y se secó bajo alto vacío para obtener el aldehído del título en forma de un sólido de color oscuro (18,93 g, 64,5 mmol).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,1 (s, 1H); 9,48 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,44-7,31 (m, 3H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,12 (s, 3H).

5.in. *ácido 8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

- 50 A una solución del intermediario 5.iii (20 g, 68,2 mmol) en 2-metil-2-propanol (500 ml) y DCM (100 ml), se le añadieron 2-metil-2-butenol (200 ml) y una solución de clorito de sodio (77 g, 10 equiv., pureza del 80 %) y dihidrógenofosfato de sodio (75,27 g, 8 equiv.) en agua (300 ml). La reacción se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y EA (200 ml). Las dos fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo una vez con EA (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener del ácido del título del en forma de un sólido de



color blanco (16,0 g, endimiento del 75 %).

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 8,50 Hz, 1H); 7,60-7,56 (m 2H); 7,44-7,30 (m, 3H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,14 (s, 3H).

*5.v. metiléster de ácido 8-benciloxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

- 5 A una solución del intermediario 5.iv (15,8 g, 51,1 mmol) en benceno (450 ml) y MeOH (80 ml), se le añadió gota a gota una solución de TEMCHN<sub>2</sub> (2M en éter, 30 ml, 60 mmol). La reacción se agitó 45 minutos a ta y se añadió AcOH (suficiente como para anular el exceso de reactivo). La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (300 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EA (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,8 g, rendimiento del 95 %).

10 RMN  $^1\text{H}$  (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 9,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,59-7,53 (m, 2H); 7,44-7,36 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 2H); 7,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,40 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,87 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 324,2 [M+H<sup>+</sup>].

*5.vi. metiléster de ácido 8-hidroxi-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

- 15 A una solución del intermediario 5.v (15,8 g, 48,9 mmol) en EA (380 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (3,03 g). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Después del secado a alto vacío, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,84 g, rendimiento del 95 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 9,96 (s a, 1H); 9,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,06 (s, 3H); 3,85 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 234,3 [M+H<sup>+</sup>].

*5.vii. metiléster de ácido 2-metoxi-8-trifluorometano-sulfonilo-quinolin-5-carboxílico:*

- 25 A una solución del intermediario 5.vi (10,84 g, 46,5 mmol) en DMF (110 ml), se le añadieron TEA (7,76 ml, 55,8 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (18,27 g, 51,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante toda la noche. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y DCM (150 ml). La fase orgánica se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se filtró a través de sílice (DCM) para obtener el triflato (21,89 g) en forma de sólido de color blancuzco, contaminado con un subproducto.  
EM (IEN, m/z): 366,1 [M+H<sup>+</sup>].

- 30 *5.viii. metiléster de ácido 2-metoxi-8-(E)-estiril-quinolin-5-carboxílico:*

A partir del intermediario 5.vii (teóricamente 46,5 mmol) y empleando el procedimiento de la etapa 5.ii, el (E)-alqueno del título se obtuvo como un sólido amarillento (15,4 g). El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> empleando Hept-EA 4-1 como eluyente.  
EM (IEN, m/z): 320,3 [M+H<sup>+</sup>].

- 35 *5.ix. metiléster de ácido 8-(1,2-dihidroxi-2-fenil-etil)-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

A partir del intermediario 5.viii (15,4 g, pureza de 86 %), el diol del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (10,3 g, rendimiento del 70 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.vi, con la excepción de que la reacción se realizó a 80 °C.

El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EA-Hept 2-1).

- 40 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20-7,18 (m, 3H); 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,04-7,01 (m, 2H); 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 5,02 (m, 1H); 4,74 (s a), 4,03 (s, 3H); 3,97 (s, 3H).

*5.x. metiléster de ácido 8-formil-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

- 45 A una solución del intermediario 5.ix (10,3 g, 29,1 mmol) en acetona (170 ml), calentada a 45 °C, se le añadió una solución de peryodato de sodio (15 g, 2,5 equiv.) en agua (60 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Los extractos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en agua (300 ml), se filtró y los sólidos se lavaron con agua, se secaron bajo alto vacío para obtener el aldehído del título (7,0 g, rendimiento del 97 %) como un sólido amarillo.

50 RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,41 (s, 1H); 9,16 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,14 (s, 3H); 4,04 (s, 3H).

*5.xi. metiléster de ácido (E)-8-[2-trans-(terc-butoxicarbonil-amino-ciclohexil)-vinil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:*

A partir del intermediario 1.iv (11,17 g, 26,5 mmol) y del intermediario 5.x (6,5 g, 1 equiv.), el (E)-alqueno del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3,56 g, rendimiento del 30 %) empleando el procedimiento del

Ejemplo 1, etapa 1.v.

El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 6,9, 16,5 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,12 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,48 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,14-2,11 (m, 2H); 2,01-1,97 (m, 2H); 1,48 (s, 9H); 1,48-1,35 (m, 2H); 1,30-1,17 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 441,3 [M+H<sup>+</sup>].

**5.xii. metiléster de ácido 8-[rac-2-trans-(4-amino-ciclohexil)-2-terc-butoxicarbonilamino-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:**

A partir del intermediario 5.xi (3,56 g, 8,1 mmol), el compuesto (0,47 g, 1,02 mmol) se preparó en forma de un sólido de color gris, siguiendo la secuencia descrita en el Ejemplo 1, etapa 1.vi (dihidroxilación asimétrica empleando mezcla AD β, rendimiento del 98 %), etapa 1.vii (formación de carbonato, cuantitativo), etapa 1.viii (hidrogenólisis a 50 °C durante 1 día, rendimiento del 54 %), etapa 1.ix (desprotección Boc, introducción de Cbz, rendimiento del 70 %), etapa 1.x (oxidación de alcohol, rendimiento del 80 %), etapa 1.xi (aminación reductiva a 50 °C durante 6 h, rendimiento del 80 %), etapa 1.xii (formación de Boc y hidrogenólisis para Cbz, rendimiento del 55 %). Si es necesario, los intermediarios crudos se purifican mediante cromatografía empleando la mezcla de disolventes adecuada.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) rotámetro principal δ: 9,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,71-3,59 (m, 3H); 2,76 (app t, J = 12,0 Hz, 1H); 1,98 (s a, 1H); 1,78 1,73 (m, 5H); 1,35 (m, 1H); 1,12 (s, 9H); 1,12-0,98 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 458,3 [M+H<sup>+</sup>].

**5.xiii. metiléster de ácido 8-((2RS)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-trans-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:**

A partir del intermediario 7.xii (0,47 g, 1 mmol) y 3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,190 g, 1,1 equiv.), el compuesto del título (0,402 g, rendimiento del 64 %) se prepara en forma de un sólido de color blanco empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 19-1 NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5 %).

EM (IEN, m/z): 610,2 [M+H<sup>+</sup>].

**5.xiv. metiléster de ácido 8-[(2RS)-2-amino-2-trans-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:**

A partir del intermediario 5.xiii (0,042 g, 0,07 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,027 g, rendimiento del 77 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,22 (td, J = 4,8, 9,3 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,09 (m, 1H); 6,60 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,50 (td, J = 4,8, 15,9 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 3,53 (dd, J = 3,9, 12,3 Hz, 1H); 3,37 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,74 (dd, J = 9,3, 12,3 Hz, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,99-1,87 (m, 4H); 1,75 (m, 1H); 1,50 1,10 (m, 5H); 0,98-0,92 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 510,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 6: [8-((2RS)-2-amino-2-trans-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol:**

**6.i. metiléster de ácido 8-[(2RS)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-trans-{4-{terc-butoxicarbonil-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amino}-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico:**

A una solución del intermediario 5.xiii (0,362 g, 0,59 mmol) en DCM (3,5 ml), se le añadieron TEA (0,165 ml, 1,19 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0,144 g, 0,65 mmol). La reacción se llevó a cabo durante toda la noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo una vez con DCM-MeOH (9-1, 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporan a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío y se empleó sin mayor purificación. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,461 g, cuantitativo.).

EM (IEN, m/z): 710,5 [M+H<sup>+</sup>].

**6.ii. terc-butiléster de ácido {4-[1-terc-butoxicarbonilamino-2-(5-hidroximetil-2-metoxi-quinolin-8-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-carbámico:**

A una solución enfriada con hielo de intermediario 6.i (teóricamente 0,59 mmol) en éter (6,2 ml), se le añadió DIBAH (1 M en hexanos, 1,85 ml, 1,85 mmol). Después de 2 horas a esta temperatura, se añadió DIBAH (1,85 ml) y la reacción se llevó a cabo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,4 ml). La reacción se agitó 40 min. y la mezcla se diluyó con éter (15 ml), y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM-MeOH 19-1) para proporcionar el alcohol del título como una espuma blanca (0,278 g).

EM (IEN, m/z): 682,3 [M+H<sup>+</sup>].

6.iii. [8-((2RS)-2-amino-2-trans-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol:

A partir del intermediario 6.ii (0,025 g, 0,037 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,017 g, rendimiento del 98 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H); 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,21 (td, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 6,48 (td, J = 4,8, 16,2 Hz, 1H); 5,23 (m, 1H); 4,84 (s a, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,44 (dd, J = 4,2, 12,3 Hz, 1H); 3,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 2,90 (m, 1H); 2,64 (dd, J = 9,0, 12,3 Hz, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 4H); 1,73 (m, 1H); 1,48-1,08 (m, 5H); 0,99-0,89 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 482,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 7: 6-(trans-{4-[(1RS)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

7.i. (3-metoxi-quinoxalin-5-il)-metanol:

A una suspensión agitada de 3-metoxi-quinoxalin-5-carbaldehído (preparado tal como se describe en el documento n° WO 2006/032466, 5,0 g, 26,57 mmol) en EtOH (200 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió en una porción NaBH<sub>4</sub> (1,1 g). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió THF (50 ml). Se obtuvo una solución traslúcida. La mezcla se agitó aún más a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (200 ml) y los extractos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se retiró por filtración, se lavó con agua. El sólido se secó a alto vacío para obtener el alcohol del título como un sólido café (4,8 g, rendimiento del 95 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,58 (s, 1H); 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 7,5, 8,4 Hz, 1H); 5,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 5,04 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,02 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 482,4 [M+H<sup>+</sup>].

7.ii. 8-bromometil-2-metoxi-quinoxalina:

A una solución agitada del intermediario 7.i (4,8 g, 25,23 mmol) en DMF (45 ml), se le añadió gota a gota tribromuro de fósforo (2,6 ml, 1,1 equivalentes) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 30 minutos y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado. Los sólidos se retiraron mediante filtración, se lavaron cuidadosamente con agua y se recogió en EA (200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró a través de un lecho de SiO<sub>2</sub> y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (s, 1H); 8,00 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 7,3, 8,2 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,16 (s, 3H).

7.iii. etiléster de ácido (RS)-2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propiónico:

A una solución de DIPA (4,4 ml) en THF (40 ml) enfriada a -78 °C se añadió BuLi (2,3 N, 13 ml). La mezcla se agitó 5 minutos a esta temperatura antes de calentar hasta 0 °C. La mezcla se agitó 15 minutos antes de enfriar a -78 °C. Después de 5 min, se añadió gota a gota una solución etiléster de ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético (preparada tal como se describe en *Org. Lett.* (2005), 7, 4185; 4,6 g, 20 mmol) en THF (10 ml) durante 35 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de los -74 °C. La solución se agitó 90 minutos bajo esta temperatura. Se añadió una solución del intermediario 7.ii (5,06 g, 20 mmol) y HMPT (5 ml) en THF (15 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -45 °C. Después de enfriar a -78 °C, se permite que la mezcla se calentó gradualmente hasta -20 °C durante 45 minutos. Se añadió NaHSO<sub>4</sub> ac. 10 % (100 ml). Las dos fases se separaron y la fase ac. se extrajo con EA (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept-EA 2-1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento (1,0 g, rendimiento del 12 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (s, 1H); 7,87 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 1,5, 7,2 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 7,2, 8,1 Hz, 1H); 4,11 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 3,93-3,84 (m, 2H); 3,73 (dd, J = 4,2, 12,6 Hz, 1H); 3,05 (dd, J = 11,1, 12,6 Hz, 1H); 2,82 (ddd, J = 4,2, 7,5, 11,1 Hz, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,86-1,49 (m, 8H); 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 401,4 [M+H<sup>+</sup>].

7.iv. ácido (RS)-2-(1,4-aioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-propiónico:

A una solución del intermediario 7.iii (1,0 g, 2,5 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió NaOH 2N (2 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a ta, y los extractos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y dos veces con éter (2 x 20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 4-5 agregando HCl 1M. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el ácido del título en forma de una espuma incolora (0,665 g, rendimiento del 71 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (s, 1H); 7,88 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 1,5, 7,2 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 7,2, 8,1 Hz, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 3,72 (dd, J = 3,9, 12,6 Hz, 1H); 3,09 (dd, J = 10,5, 12,6 Hz, 1H); 2,90 (ddd, J = 4,2, 6,9, 10,5 Hz, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,85-1,73 (m, 4H); 1,64-1,50 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 373,2 [M+H<sup>+</sup>].

7.v. *terc-butiléster de ácido (RS)-[1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:*

A una solución del intermediario 7.iv (0,665 g, 1,78 mmol) en tolueno (5 ml) y 2-metil-2-propanol (3 ml), se le añadieron TEA (0,3 ml) y DPPA (0,43 ml). La mezcla se agitó 5 minutos a ta antes de calentar a 90 °C. Después de 2 horas, se añadió cloruro cuproso (0,03 g). La reacción se deja bajo calentamiento por 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y EA (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (DCM-MeOH 19-1) para proporcionar la amina protectora N-Boc como un sólido amarillento (0,56 g, rendimiento del 70 %).

EM (IEN, m/z): 444,4 [M+H<sup>+</sup>].

7.vi. *terc-butiléster de ácido (RS)-[2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-1-(4-oxo-ciclohexil)-etil]-carbámico:*

Una solución del intermediario 7.v (0,56 g, 1,26 mmol) en AcOH (8 ml), THF (8 ml) y agua (3 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y EA (50 ml). La fase acuosa se extrajo una vez con EA (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener la cetona del título en forma de un sólido de color pardo (0,5 g, rendimiento del 99 %).

EM (IEN, m/z): 400,5 [M+H<sup>+</sup>].

7.vii. *terc-butiléster de ácido (RS)-[(cis y trans)-1-(4-amino-ciclohexil)-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-carbámico:*

A partir del intermediario 7.vi (0,5 g, 1,25 mmol), se obtuvo la amina del título en forma de sólido de color blancuzco empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xi. El compuesto, purificado mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 6-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %), se recupera como una mezcla *cis-trans*.

EM (IEN, m/z): 401,3 [M+H<sup>+</sup>].

7.viii. a. *terc-butiléster de ácido (RS)-(2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-1-{trans-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico* y b. *terc-butiléster de ácido (RS)-(2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-1-{cis-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:*

A partir del intermediario 7.vii, el compuesto del título se obtuvo empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %) para obtener en primer lugar el isómero *cis* (0,070 g, rendimiento del 16 %) y luego el isómero *trans* (sólido de color blanco, 0,25 g, rendimiento del 60 %).

Intermediario 7.viii.a (isómero *trans*): EM (IEN, m/z): 579,3 [M+H<sup>+</sup>].

Intermediario 7.viii.a (isómero *cis*): EM (IEN, m/z): 579,3 [M+H<sup>+</sup>].

7.ix. *6-(trans-{4-[(1RS)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:*

A partir del intermediario 7.viii.a (0,051 g, 0,088 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,03 g, rendimiento del 71 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. EM (IEN, m/z): 479,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 8: 6-(cis-{4-[(1RS)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

A partir del intermediario 7.viii.b (0,065 g, 0,112 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,043 g, rendimiento del 80 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv.

EM (IEN, m/z): 479,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 9: 6-(trans-{4-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiri-din-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3-ona:**

A partir del intermediario 1.xii (0,09 g, 0,225 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,044 g, 1,1 equivalentes), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,035 g) empleando los procedimientos del Ejemplo 1, etapas 1.xiii (aminación reductiva, purificación mediante cromatografía empleando DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %) y 1.xv (desprotección). El compuesto se trituró en éter.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 10,81 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,42 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,00-1,90 (m, 4H); 1,74 (m, 1H); 1,30-1,10 (m, 6H); 0,98 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 463,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 10: *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazin-3-ona:**

10.i. (3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol:

- 5 A una solución de DIPA (14,7 ml, 104,3 mmol) en THF (410 ml), enfriada a -70 °C, se le añadió n-BuLi (2,5N en hexanos, 42 ml). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a esta temperatura antes de calentar a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 15 minutos antes de enfriar a -70 °C nuevamente. Se añadió 3-fluoro-6-metoxi-quinolina (preparada tal como se describe en el documento FR 2004/01105, 18,48 g, 104,3 mmol) en THF (85 ml + 20 ml de lavado) y la mezcla se agitó 4 horas a -78 °C. Se añadió gota a gota DMF (12,9 ml, 166,9 mmol). La mezcla turbia se hace traslúcida después de 5 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente. Se añadió NaHSO<sub>4</sub> al 10 % (40 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (200 ml). El pH se ajustó a 7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept-EA 1-1) para obtener el aldehído del título (11,83 g) como un aceite amarillo. Este último se recogió en MeOH (140 ml) y NaBH<sub>4</sub> (0,808 g, 20,9 mmol) en una porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (140 ml) y los extractos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se retiró por filtración y se lava con agua. El residuo se extrajo dos veces con EA (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (EA-Hept 1-1 a 4-1) para obtener la materia prima (3,47 g) y luego el alcohol del título (4,02 g, 19 mmol) en forma de sólido de color blancuzco.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 8,70 (s, 1H); 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H); 5,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 4,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 208,3 [M+H<sup>+</sup>].

25 10.ii. 4-bromometil-3-fluoro-6-metoxi-quinolina:

- A partir del intermediario 10.i (3,94 g, 19 mmol), el bromuro del título se obtuvo (4,11 g, rendimiento del 80 %) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7, etapa 7.ii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (Hept-EA 2-1).  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 8,76 (s, 1H); 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H); 5,14 (s, 2H); 3,96 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 272,1 [M+H<sup>+</sup>].

10.iii. *terc*-butiléster de ácido [(1*RS*)-1-*cis/trans*-(4-amino-ciclohexil)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-carbámico:

- Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillento (0,274 g), a partir del intermediario 10.ii (4,09 g, 15,1 mmol), y empleando los procedimientos del Ejemplo 7, etapas 7.iii a 7.vii [alquilación de éster (rendimiento del 55 %), saponificación (rendimiento del 74 %), degradación de Curtius (rendimiento del 24 %), hidrólisis cetol (cuantitativa) y formación de amina (rendimiento del 42 %)]. Si es necesario, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> con un eluyente apropiado. La amina se obtuvo como una mezcla *cis-trans*.  
EM (IEN, m/z): 418,2 [M+H<sup>+</sup>].

40 10.iv. a. *terc*-butiléster de ácido (1*RS*)-(2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1-*trans*-(4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-etil)-carbámico y b. *terc*-butiléster de ácido (1*RS*)-(2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1-*cis*-(4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil)-etil)-carbámico:

- El compuesto *trans* del título se obtuvo en forma de sólido de color blancuzco (0,076 g, rendimiento del 57 %), a partir del intermediario 10.iii (0,1 g, 0,24 mmol), y empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, etapa 7.viii. El compuesto *trans* se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %). El isómero *cis* (sólido blanco; 0,03 g; rendimiento del 27 %) también se recupera durante la cromatografía (sólido que eluye en primer lugar).  
Intermediario 10.iv.a (isómero *trans*): EM (IEN, m/z): 596,2 [M+H<sup>+</sup>].  
Intermediario 10.iv.b (isómero *cis*): EM (IEN, m/z): 596,2 [M+H<sup>+</sup>].

10.v. *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazin-3-ona:

- Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color blancuzco (0,029 g, rendimiento del 45 %), a partir del intermediario 10.iv.a (0,077 g, 0,13 mmol) y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %).  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO) δ: 10,81 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,31 (m,

1H); 2,00-1,85 (m, 4H); 1,71 (m, 1H); 1,29-1,10 (m, 6H); 1,02 (m, 1H).  
EM (IEN, m/z): 496,5 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11:** *cis*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-3-ona:

- 5 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color blancuzca (0,022 g, rendimiento del 88 %), a partir del intermediario 10.iv.b (0,03 g, 0,05 mmol) y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv.  
EM (IEN, m/z): 496,5 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 12:** *trans*-{4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:

- 10 12.i. a. *terc*-butiléster de ácido [(1*RS*)-1-*trans*-{4-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-carbámico y b. *terc*-butiléster de ácido [(1*RS*)-1-*cis*-{4-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-carbámico:

- 15 El compuesto *trans* del título se obtuvo en forma de sólido de color blancuzco (0,050 g, rendimiento del 49 %), a partir del intermediario 10.iii (0,0752 g, 0,18 mmol) y (*E*)-3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (0,033 g, 1,1 equiv.) y empleando los procedimientos del Ejemplo 7, etapa 7.viii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 19-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5 %). El isómero *cis* (0,033 g, rendimiento del 32 %, sólido de color blanco) también se recupera durante la cromatografía (isómero que eluye primero).

Intermediario 12.i.a (isómero *trans*): EM (IEN, m/z): 570,2 [M+H<sup>+</sup>].

Intermediario 12.i.b (isómero *cis*): EM (IEN, m/z): 570,3 [M+H<sup>+</sup>].

- 20 12.ii. *trans*-{4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:

A partir del intermediario 12.i.a (0,048 g, 0,086 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,034 g, rendimiento del 85 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %).

- 25 EM (IEN, m/z): 470,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 13:** *cis*-{4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(*E*)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina:

A partir del intermediario 12.i.b (0,031 g, 0,055 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,019 g, rendimiento del 75 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 19-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5 %).

- 30 EM (IEN, m/z): 470,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 14:** *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4*H*-pirido [3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona:

14.i. 8-bromometil-7-fluoro-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

- 35 A partir de 3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (preparado tal como se describe en el documento n° WO 2006/032466, 4,2 g, 20,3 mmol), el bromuro del título (5,4 g, 19,9 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color beige empleando los procedimientos del Ejemplo 7, etapas 7.i y 7.ii.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,87 (s, 1H); 8,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,07 (s, 3H).

- 40 14.ii. *terc*-butiléster de ácido [(1*RS*)-1-*cis/trans*-(4-amino-ciclohexil)-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-carbámico:

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g), a partir del intermediario 14.i (5,4 g, 19,9 mmol), y empleando los procedimientos del Ejemplo 7, etapas 7.iii a 7.vii [alquilación de éster (rendimiento del 63 %), saponificación (rendimiento del 82 %), degradación de Curtius (rendimiento del 83 %), hidrólisis de cetil (cuantitativa) y formación de amina (rendimiento del 53 %)]. Si fuese necesario, la mezcla de reacción cruda se purifica mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> con un eluyente adecuado. La amina se obtuvo como una mezcla *cis-trans*.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (s, 1H); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,99 (m, 1H); 4,11 (s, 3 x 0,4H); 4,10 (s, 3 x 0,6H); 3,90 (m, 1H); 3,49-3,17 (m, 3H); 2,70 (m, 1H); 2,02-1,82 (m, 4H); 1,74-1,48 (m, 3H); 1,36-1,00 (m, 3H); 1,12 (s, 9 x 0,6H); 1,11 (s, 9 x 0,4H).

- 50 EM (IEN, m/z): 419,2 [M+H<sup>+</sup>].

14.iii. a. *terc* butiléster de ácido (1*RS*)-(2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-*trans*-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido [3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico y b. *terc* butiléster de ácido (1*RS*)-(2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-1-*cis*-{4-[(3-oxo-3,4 dihidro-2*H* pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-

*ciclohexil}-etil)-carbámico:*

El compuesto *trans* del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,32 g, rendimiento del 56 %), a partir del intermediario 14.ii (0,4 g, 0,95 mmol), y empleando el procedimiento del Ejemplo 7, etapa 7.viii. El compuesto *trans* se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 19-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5 %). El isómero *cis* (sólido vidrioso; 0,2 g; rendimiento del 35 %) también se recuperó durante la cromatografía (isómero que eluyó en primer lugar).

Intermediario 14.iii.a (*isómero trans*):

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ rotámetro principal): 10,81 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 3,70 (solapado m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,00 (t, J = 11,4 Hz, 1H); 2,31 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 4H); 1,39 (m, 1H); 2,17-0,89 (m, 5H); 1,07 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 597,1 [M+H<sup>+</sup>].

Intermediario 14.iii.b (*isómero cis*):

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (rotámetro principal): 10,81 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 4,04 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,67 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 2,97 (t, J = 12,0 Hz, 1H); 2,64 (m, 1H); 1,75-1,35 (m, 9H); 1,06 (solapado m, 1H); 1,05 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 597,4 [M+H<sup>+</sup>].

14.iv. *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:

A partir del intermediario 14.iii.a (0,32 g, 0,53 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,23 g, rendimiento del 86 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,81 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,20 (m, 1H); 2,98-2,89 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 3H); 1,77 1,72 (m, 2H); 1,31-0,98 (m, 7H).

EM (IEN, m/z): 497,3 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 15: *cis*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:**

A partir del intermediario 14.iii.b (0,2 g, 0,33 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,12 g, rendimiento del 72 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv.

EM (IEN, m/z): 497,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 16: *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**16.i. *terc*-butiléster de ácido (*trans*-(2*RS*)-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:

El compuesto *trans* del título se obtuvo en forma de sólido de color blancuzco (0,052 g, rendimiento del 47 %), a partir del intermediario 10.iii (0,079 g, 0,19 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,037 g, 1,1 equiv.) y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 93-7 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,7 %). El isómero *cis* (0,018 g, rendimiento del 16 %, sólido de color blanco) también se recuperó durante la cromatografía (isómero que eluyó primero).

EM (IEN, m/z): 579,3 [M+H<sup>+</sup>].

16.ii. *trans*-6-({4-[(1*RS*)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 16.i. (0,048 g, 0,084 mmol), se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (0,031 g, rendimiento del 78 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 6-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH a. al 1 %).

EM (IEN, m/z): 479,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 17: *trans*-(1*R*\*,2*R*\*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:**17.i. *etil*éster de ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

A una solución de *etil*éster de ácido (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acético (3,6 g, 15,77 mmol) en THF (50 ml)

enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 18,1 ml) en una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 1 hora a  $-40^{\circ}\text{C}$ , después, se enfrió de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió en porciones 6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-carbaldehído (3,56 g, 18,92 mmol; preparado de acuerdo con el documento n° WO 2006/032466) y se continuó agitando durante 30 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (Hept-EA 1-2  $\rightarrow$  EA) para proporcionar una mezcla diastereoisomérica 1:1 del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (4,44 g, rendimiento del 68 %). EM (IEN, m/z): 417,5  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.ii. ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-hidroxi-3-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propiónico:

A una solución del intermediario 17.i (5,2 g, 12,49 mmol) en 2:2:1 MeOH/THF/agua (100 ml), se le añadió monohidrato de LiOH (3,14 g, 74,92 mmol) a ta. La solución resultante se agitó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La solución naranja resultante se concentró. El residuo se diluyó con agua y éter. La fase acuosa se lavó una vez más con éter y el pH de la fase acuosa se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 3M. El precipitado se filtró y se lavó con éter. El filtrado se extrajo 4 veces con DCM-MeOH (9:1) y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se combinó con el material sólido obtenido mediante filtración y se concentró a sequedad para proporcionar una mezcla diastereoisomérica 1:1 del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,46 g, rendimiento del 92 %). EM (IEN, m/z): 389,1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.iii. 4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona:

A una suspensión del intermediario 17.ii (4,46 g, 11,47 mmol) en MeCN (60 ml), se le añadieron TEA (1,8 ml, 12,62 mmol) y DPPA (3,0 ml, 12,62 mmol) a ta. La suspensión se calentó a  $85^{\circ}\text{C}$  mientras la mezcla se volvió una solución transparente. La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos. Después de enfriar a ta se añadieron  $\text{NaHCO}_3$  saturado y EA. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. Con esto, se formó un precipitado que se filtró. El residuo se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1000:25:2 DCM-MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para proporcionar ambos diastereoisómeros en su forma racémica. El primer compuesto en eluir fueron los isómeros (4R,5S) y (4S,5R) (1,48 g, sólido incoloro) seguido de los isómeros (4R,5R) y (4S,5S) (1,03 g, sólido incoloro). EM (IEN, m/z): 386,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.iv. (4R\*,5R\*)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-4-(4-oxo-ciclohexil)-oxazolidin-2-ona:

Una solución del intermediario 17.iii isómeros ((4R,5R) y (4S,5S), 1,03 g, 2,67 mmol) en AcOH (20 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml) se calentó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. La fase acuosa se extrajo con 9-1 DCM-MeOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron empleando  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para obtener el intermediario del título en forma de un sólido de color amarillento (0,92 g, rendimiento del 100 %). EM (IEN, m/z): 342,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.v. trans-(4R\*,5R\*)-4-(4-amino-ciclohexil)-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona:

A una solución del intermediario 17.iv (0,92 g, 2,70 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (7 ml), se le añadieron acetato de amonio (5,19 g, 67,4 mmol) y cianoborohidruro de sodio (339 mg, 5,39 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. Se añadieron DCM (80 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (80 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 12 veces con DCM-MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía (1000:200:16 DCM-MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para obtener el intermediario del título en forma de sólido de color amarillo pálido (0,47 g, rendimiento del 51 %). EM (IEN, m/z): 343,3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.vi. trans-(4R\*,5R\*)-4-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona:

A una solución del intermediario 17.v (85 mg, 0,248 mmol) en MeOH (1 ml) y 1,2-DCE (4 ml) se añadieron tamices moleculares de 3 Å (1 g) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (43 mg, 0,261 mmol). La mezcla se agitó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (75 mg, 2,0 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos. Se añadió DCM-MeOH (9:1). Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM-MeOH (9:1). Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. y las fases se separan. La fase acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9:1) y las fases orgánicas combinadas se secaron empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran. El residuo se sometió a cromatografía (1000:50:4 DCM-MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para proporcionar el intermediario del título como un sólido incoloro (88 mg, rendimiento del 72 %). EM (IEN, m/z): 491,2  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

17.vii. trans-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-



*[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:*

A una solución del intermediario 17.vi (75 mg, 0,153 mmol) en agua/dioxano 1:1 (4 ml), se le añadió KOH (69 mg, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM-MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (1000:100:8 después 1000:200:16 DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el intermediario del título como un sólido incoloro (24 mg, rendimiento del 34 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 5,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,15 1,10 (m, 13H).

EM (IEN, m/z): 465,4 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 18: *trans*-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:***18.i. trans-(4R\*,5R\*)-4-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-ciclohexil}-5-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-oxazolidin-2-ona:*

A una solución del intermediario 17.v (40 mg, 0,117 mmol) en MeOH (0,3 ml) y 1,2-DCE (1 ml), se le añadieron tamices moleculares de 3 Å (10,5 g) y 3-(2,5-difluoro-fenil)-propenal (21 mg, 0,123 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (44 mg, 1,2 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos. Se añadió DCM-MeOH (9-1). Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM-MeOH (9-1). Se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. y las fases se separan. La fase acuosa se extrajo con DCM-MeOH (9-1) y las fases orgánicas combinadas se secaron empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. El residuo se sometió a cromatografía (1000:50:4 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (34 mg, rendimiento del 59 %).

EM (IEN, m/z): 495,4 [M+H<sup>+</sup>].

*18.ii. trans-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol:*

A una solución del intermediario 18.i (10 mg, 0,02 mmol) en agua/dioxano 1:1 (0,5 ml), se le añadió KOH (4,5 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas y a 80 °C durante toda la noche. Se añadió KOH adicional (9 mg, 0,16 mmol) y se continuó agitando a 80 °C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM-MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron empleando MgSO<sub>4</sub> y se concentran. El residuo se sometió a cromatografía (1000:100:8 después 1000:200:16 DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (5 mg, rendimiento del 53 %).

EM (IEN, m/z): 469,0 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 19: etiléster de ácido *trans*-6-{4-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona:***19.i. 6-metoxi-quinolin-4-carboxílico:*

A una suspensión de ácido 6-metoxi-quinolin-4-carboxílico (preparado de acuerdo con documento US 5.338.851; 43,8 g, 215,6 mmol) en DMF (215 ml), se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99 %, 60,2 g, 431,2 mmol) y yodoetano (19,4 ml, 237,2 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante toda la noche. El disolvente se evaporó a sequedad, y el residuo se repartió entre EA (1,5 l) y agua (600 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera (2 x 300 ml), se secó empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para producir un sólido de color morado (37,5 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,87 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H); 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 232,4 [M+H<sup>+</sup>].

*19.ii. (6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol:*

A una solución del intermediario 19.i (37,0 g, 160 mmol) en THF (1,4 l) y etanol (145 ml), se le añadió en porciones a ta, NaBH<sub>4</sub> (24,7 g, 640 mmol). La reacción se agitó durante 40 minutos a ta antes de calentar a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y los extractos volátiles se retiraron al vacío. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (500 ml), después Hept (500 ml). Después del secado a alto vacío, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color rosado (16,8 g, rendimiento del 55 %).

EM (IEN, m/z): 190,1 [M+H<sup>+</sup>].

*19.iii. 4-bromometil-6-metoxi-quinolina:*

A partir del intermediario 19.ii (16,8 g, 88,8 mmol), el bromuro del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (14,54 g, rendimiento del 65 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 7, etapa 7.ii.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 3,0 Hz,

1H); 7,43 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 3,93 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 251,9 [M+H<sup>+</sup>].

**19.iv. *terc-butiléster de ácido [(1RS)-1-cis/trans-(4-amino-ciclohexil)-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-carbámico:***

Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,431 g), a partir del intermediario 19.iii (5,04 g, 20 mmol), y empleando los procedimientos del Ejemplo 7, etapas 7.iii a 7.vii [alquilación de éster (rendimiento del 48 %), saponificación (rendimiento del 91 %), degradación de Curtius (rendimiento del 41 %), hidrólisis de cetil (cuantitativa) y formación de amina (rendimiento del 59 %)]. Si fuese necesario, la mezcla de reacción cruda se purifica mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> usando un eluyente apropiado. La amina se obtuvo como una mezcla *cis-trans*.

EM (IEN, m/z): 400,5 [M+H<sup>+</sup>].

**19.v. *terc-butiléster de ácido (1RS)-(2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-1-cis/trans-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:***

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (0,548 g, rendimiento del 91 %), a partir del intermediario 19.iv (0,431 g, 1,08 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,210 g, 1,1 equivalentes) y empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM-MeOH 19-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 0,5 %).

EM (IEN, m/z): 561,5 [M+H<sup>+</sup>].

**19.vi. *trans-6-({4-[(1RS)-1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:***

A partir del intermediario 19.v (0,548 g, 0,98 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,23 g, rendimiento del 86 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto *trans* se obtuvo como un isómero puro después de cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,38-7,29 (m, 3H); 6,88-6,83 (m, 3H); 4,50 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,30-3,15 (parcialmente solapado m, 2H); 2,81 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 1,97-1,84 (m, 3H); 1,73 (m, 1H); 1,88-1,19 (s a, 3H); 1,25-1,13 (m, 2H); 1,05-0,96 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 461,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 20: *trans-6-({4-[(1RS)-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:***

**20.i. *terc-butiléster de ácido (1RS)-(2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-1-trans-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:***

A partir del intermediario 19.iv (0,201 g, 0,505 mmol), y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,114 g, 1,1 equiv.), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,203 g, rendimiento del 66 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %) para obtener el isómero *trans* puro. El isómero *cis* se descarta.

EM (IEN, m/z): 578,2 [M+H<sup>+</sup>].

**20.ii. *trans-6-({4-[(1RS)-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona:***

A partir del intermediario 20.i (0,203 g, 0,35 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,118 g, rendimiento del 71 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto se trituró en éter.

EM (IEN, m/z): 478,2 [M+H<sup>+</sup>].

**Ejemplo 21: *trans-6-({4-[(1RS)-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona:***

**21.i. *terc-butiléster de ácido (2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-1-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-etil)-carbámico:***

A partir del intermediario 19.iv (0,201 g, 0,505 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,101 g, 1,1 equiv.), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,145 g, rendimiento del 51 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xiii. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %) para obtener el isómero *trans* puro. El isómero *cis* se descartó.

EM (IEN, m/z): 562,4 [M+H<sup>+</sup>].

21.ii. *trans*-6-({4-[(1*RS*)-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona:

A partir del intermediario 21.i (0,145 g, 0,26 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco (0,03 g, rendimiento del 25 %) empleando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 1.xv. El compuesto *trans* se obtuvo como un isómero puro después de cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (DCM-MeOH 9-1 que contenía NH<sub>4</sub>OH ac. al 1 %).  
EM (IEN, m/z): 462,1 [M+H<sup>+</sup>].

## Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

### Ensayos in vitro

#### Métodos experimentales:

Estos ensayos se han realizado siguiendo la descripción dada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4<sup>a</sup> ed.; Approved standard: NCCLS Document M7-A4; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, USA, 1997". Se determinan las concentraciones inhibitoras mínimas (MICs; mg/l) en medio de cultivo de cationes ajustado de Mueller-Hinton (BBL) mediante una microdilución siguiendo los métodos de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de ensayo es de 7,2-7,3.

#### Resultados:

Todos los compuestos de los Ejemplo se ensayan con respecto de una diversidad de bacterias incluyendo las bacterias *Acetobacter* y *P. aeruginosa*.

Cuando se ensayan en la cepa *S. aureus* A798, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en un intervalo desde 0,031 mg/l a 4 mg/l, con un valor medio de alrededor de 0,4 mg/l. Cuando se ensayan en la cepa *P. aeruginosa* A1124, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en un intervalo desde 0,125 mg/l a 2 mg/l, con un valor medio de alrededor de 0,63 mg/l. Cuando se ensayan en la cepa *A. baumannii* T6474, los compuestos de los Ejemplos presentan MICs en un intervalo desde 0,125 mg/l a 32 mg/l, con un valor medio de aproximadamente de 11 mg/l.

Los resultados de las pruebas antibacterianas típicos se presentan en la tabla a continuación (MIC en mg/l).

| Ejemplo N° | <i>S. aureus</i><br>A798 | <i>P. aeruginosa</i><br>A1124 | <i>A. baumannii</i> T6474 |
|------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 1          | 4                        | 0.063                         | 32                        |
| 6          | 0.125                    | 0.5                           | 16                        |
| 11         | 0.5                      | 0.125                         | 4                         |
| 17         | 0.063                    | 2                             | 16                        |

Además, los siguientes resultados se han obtenido para *S.aureus* A798 (MIC en mg/l):

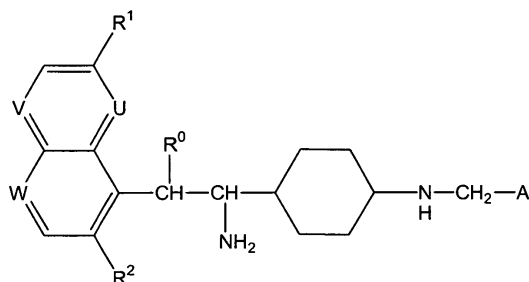
| Ejemplo N° | <i>S. aureus</i><br>A798 | Ejemplo N° | <i>S. aureus</i><br>A798 |
|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| 1          | 4                        | 12         | < 0.031                  |
| 2          | 0.125                    | 13         | 0.063                    |
| 3          | 0.125                    | 14         | < 0.031                  |
| 4          | 0.063                    | 15         | 0.25                     |
| 5          | 0.125                    | 16         | 0.063                    |
| 6          | 0.125                    | 17         | 0.063                    |
| 7          | 0.063                    | 18         | < 0.031                  |
| 8          | 1                        | 19         | 1                        |

(continuación)

| <b>Ejemplo N°</b> | <b><i>S. aureus</i><br/>A798</b> | <b>Ejemplo N°</b> | <b><i>S. aureus</i><br/>A798</b> |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 9                 | 0.5                              | 20                | 0.125                            |
| 10                | 0.031                            | 21                | 0.5                              |
| 11                | 0.5                              |                   |                                  |

REIVINDICACIONES

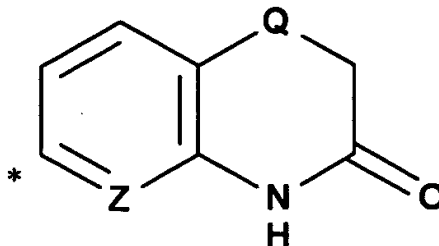
1. Un compuesto de fórmula I



I

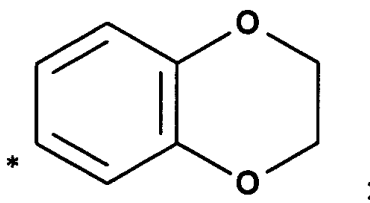
en la que

- 5 R<sup>0</sup> representa H u OH;  
 R<sup>1</sup> representa alcoxi;  
 U y W representan N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o  
 U y V representan CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F, o  
 10 U y V representan N, W representa CH y R<sup>2</sup> representa H, o  
 U representa N, V representa CH, W representa CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H;  
 R<sup>a</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o alcóxicarbonilo;  
 A representa el grupo CH=CH-B o un sistema D heterocíclico binuclear;  
 B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de halógeno;  
 D representa bien el grupo



15

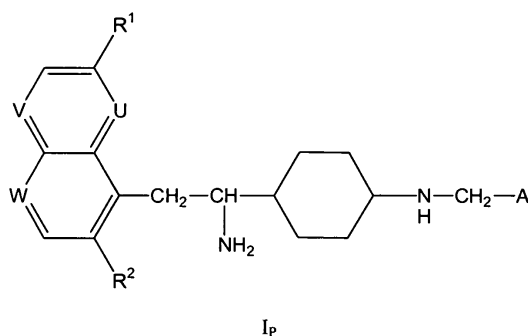
en el que  
 Z representa CH o N, y  
 Q representa O o S,  
 O bien el grupo



20

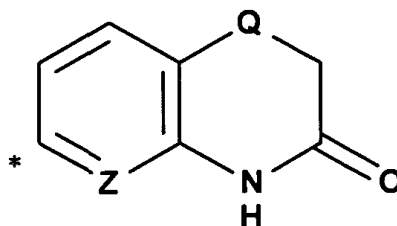
o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual también es un compuesto de fórmula I<sub>P</sub>;



en la que

- 5  $R^1$  representa alcoxi;  
 U y W representan N, V representa CH y  $R^2$  representa H o F, o  
 U y V representan CH, W representa N y  $R^2$  representa H o F, o  
 U y V representan N, W representa CH y  $R^2$  representa H, o  
 U representa N, V representa CH, W representa  $CR^a$  y  $R^2$  representa H;  
 $R^a$  representa  $CH_2OH$  o alcóxicarbonilo;  
 10 A representa el grupo  $CH=CH-B$  o un sistema D heterocíclico binuclear;  
 B representa un grupo fenilo mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son átomos de halógeno;  
 D representa el grupo



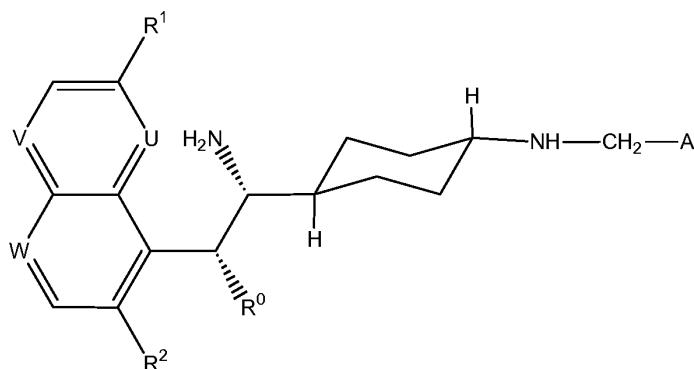
en el que

- 15 Z representa CH o N, y  
 Q representa O o S;

o una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  representa metoxilo;  
 o una sal de tal compuesto.  
 20 4. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que U y W representan N, V representa  
 CH y  $R^2$  representa H o F;  
 o una sal de tal compuesto.  
 5. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que U y V representan CH, W representa  
 N y  $R^2$  representa H o F;  
 o una sal de tal compuesto.  
 25 6. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que U y V representan N, W representa  
 CH y  $R^2$  representa H;  
 o una sal de tal compuesto.  
 7. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en el que U representa N, V representa CH, W  
 representa  $CR^a$  y  $R^2$  representa H;  
 30 o una sal de tal compuesto.  
 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que A representa el grupo  $CH=CH-B$ ;  
 o una sal de tal compuesto.  
 9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que A representa el sistema D  
 heterocíclico binuclear;  
 35 o una sal de tal compuesto  
 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los dos sustituyentes diferentes de  
 hidrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo de ciclohexilo son de configuración *trans* y en el que los grupos amino e

hidroxilo son de configuración *syn* como se representa en la estructura la



Ia

o una sal de tal compuesto.

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

- 5       – 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 10       – 6-(*trans*-{4-[(1R\*,2R\*)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- metiléster de ácido 8-[2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- 15       – [8-(2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil-amino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 6-(*trans*-{4-[1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 20       – 6-(*trans*-{4-[1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 25       – *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *cis*-{4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- 30       – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 35       – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1R\*,2R\*)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- 40       – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 45       – *trans*-6-({4-[1-amino-2-(6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

o una sal de uno de estos compuestos.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos:

- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S,2S)-1-amino-2-hidroxi-2-(6-metoxi-[1,5] naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- metiléster de ácido 8-[(2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- metiléster de ácido 8-[(2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil]-2-metoxi-quinolin-5-carboxílico;
- [8-((2R)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- [8-((2S)-2-amino-2-*trans*-{4-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-quinolin-5-il]-metanol;
- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-metoxi-quinoxalin-5-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- 6-(*trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *cis*-{4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *cis*-{4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexil}-[3-(E)-(2,5-difluoro-fenil)-alil]-amina;
- *trans*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *cis*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1R)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-6-({4-[(1S)-1-amino-2-(3-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- *trans*-(1R,2R)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1S,2S)-2-amino-2-{4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;



- *trans*-(1R,2R)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;
- *trans*-(1S,2S)-2-amino-2-{4-[(E)-3-(2,5-difluoro-fenil)-alilamino]-ciclohexil}-1-(6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-etanol;

5 o una sal de uno de estos compuestos.

13. Como un medicamento, un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15. El uso de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana.