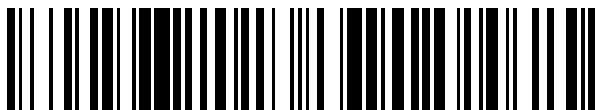




OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 561 631**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10700863 (3)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2379554**

④ Título: **Compuestos de naftiridin-2(1H)-ona útiles como agentes antibacterianos**

⑩ Prioridad:

**15.01.2009 WO PCT/EP2009/050436**  
**17.07.2009 EP 09382116**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.02.2016**

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

**ALEMPARTE-GALLARDO, CARLOS;**  
**BARROS-AGUIRRE, DAVID;**  
**CACHO-IZQUIERDO, MÓNICA;**  
**FIANDOR-ROMÁN, JOSÉ MARÍA;**  
**LAVANDERA DÍAZ, JOSÉ LUIS y**  
**REMUINAN-BLANCO, MODESTO JESÚS**

⑮ Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 561 631 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de naftiridin-2(1H)-ona útiles como agentes antibacterianos

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen, a su uso terapéutico, incluido su uso como antibacterianos, por ejemplo en el tratamiento de la tuberculosis, y a métodos para la preparación de tales compuestos.

**Antecedentes de la invención**

Las publicaciones de patente PCT WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003/087098, WO2003/010138, WO2003/064421, WO2003/064431, WO2004/002992, WO2004/002490, WO2004/014361, 5 WO2004/041210, WO2004/096982, WO2002/050036, WO2004/058144, WO2004/087145, WO2006/002047, WO2006/014580, WO2006/010040, WO2006/017326, WO2006/012396, WO2006/017468, WO2006/020561, WO2006/081179, WO2006/081264, WO2006/081289, WO2006/081178, WO2006/081182, WO01/25227, 10 WO02/40474, WO02/07572, WO2004/024712, WO2004/024713, WO2004/035569, WO2004/087647, WO2004/089947, WO2005/016916, WO2005/097781, WO2006/010831, WO2006/021448, WO2006/032466, 15 WO2006/038172, WO2006/046552, WO2006/099884, WO2006/105289, WO2006/081178, WO2006/081182, WO2007/016610, WO2007/081597, WO2007/071936, WO2007/115947, WO2007/118130, WO2007/122258 y 20 WO2007/138974 (= EP-A-2022793) describen derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclohexano, piperidina y piperazina, así como compuestos tricíclicos de anillos condensados, que poseen actividad antibacteriana. El documento WO2004/104000 describe compuestos tricíclicos de anillo condensado capaces de actuar selectivamente sobre los receptores de cannabinoides. El documento WO2009/090222 describe compuestos de naftiridona-2(1H)-ona que tienen actividad antibacteriana.

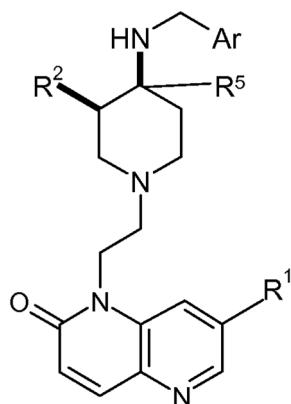
Durante más de medio siglo, se ha dispuesto de medicamentos sintéticos para tratar la tuberculosis, pero la incidencia de la enfermedad sigue aumentando en todo el mundo. Se estima que en 2004, 24.500 personas desarrollaron la enfermedad activa y cerca de 5.500 murieron cada día por TBC (Organización Mundial de la Salud, 25 Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe OMS 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1). El aumento de la incidencia está siendo reforzado por la co-infección por VIH (Williams, B. G.; Dye, C. *Science*, 2003, 301, 1535) y 31% de los casos de muerte de pacientes con SIDA en África se puede atribuir a la TBC (Corbett, E. L.; Watt, C. J.; Catherine, J.; Walker, N.; Maher D.; Williams, B. G.; Raviglione, M. C.; Dye, C. *Arch. Intl. Med.*, 2003, 163, 1009, Septkowitz, A.; Raffalli, J.; Riley, T.; Kiehn, T. E.; Armstrong, D. *Clin. Microbiol. Rev.* 30 1995, 8, 180). Cuando a ello se suma la aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes a medicamentos (MDR-TB, por sus siglas en inglés), la escala del problema aumenta. Se cumple ahora más de una década que la OMS declaró la TBC como "una emergencia sanitaria global" (Organización Mundial de la Salud, Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe OMS 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1).

35 Las limitaciones de la terapia y la prevención de la tuberculosis son bien conocidas. La vacuna disponible actualmente, BCG, se introdujo en 1921 y no tiene capacidad para proteger a la mayoría de las personas una vez pasada la infancia. Los pacientes que resultan infectados reciben y padecen en la actualidad una terapia combinada con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses y, a continuación, siguen tomando isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más. Se requiere una administración diaria y la mala adherencia 40 conduce a la aparición y difusión de cepas multirresistentes a los medicamentos, cuyo tratamiento representa un desafío. En un estudio detallado de reciente publicación se analizan muchos aspectos de la TBC tales como patogénesis, epidemiología, descubrimientos de medicamentos y desarrollo de vacunas hasta la fecha (*Nature Medicine*, Vol. 13(3), páginas 263-312).

45 En este momento, se requieren con urgencia ciclos más breves de agentes más activos, que puedan ser tomados con una frecuencia menor y que constituyan una barrera más potente contra la aparición de resistencias, es decir, agentes que sean eficaces contra las cepas de TBC multirresistentes a los medicamentos (MDR-TB). Por consiguiente, existe la necesidad de descubrir y desarrollar nuevos productos químicos para tratar la TBC (en: Ballell, L.; Field, R. A.; Duncan, K.; Young, R. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 2153, se analizan recientes avances sintéticos).

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención ofrece un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

representación de la estereoquímica relativa

- 5 en donde, en la fórmula (I):  
 R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halo, o alcoxi C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o hidroxi;  
 Ar significa un grupo seleccionado de: fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;
- 10 en donde  
 Ar está sustituido con un primer sustituyente R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> significa hidroxialquilo C<sub>1-5</sub>;  
 Ar está sustituido opcionalmente con un segundo sustituyente R<sup>4</sup> seleccionado de halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, nitrógeno y alcoxi C<sub>1-3</sub>;  
 y si R<sup>2</sup> es hidrógeno, entonces R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y si R<sup>2</sup> es hidroxi, entonces R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 15 Adicionalmente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 La invención proporciona igualmente el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en un método de tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano, método que comprende la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 Esta invención ofrece, además, el compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en un método de tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano, método que comprende la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 30 La invención proporciona, adicionalmente, un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en terapia.
- 35 También, la invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en un método de tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano.
- La invención ofrece, asimismo, un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en un método de tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.
- 35 Todavía adicionalmente, la invención propone el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la

tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano.

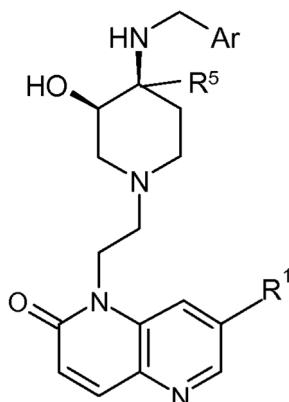
La invención ofrece además, también, el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.

5 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano.

10 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de las infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.

En un aspecto de la invención, cuando Ar significa fenilo, el sustituyente  $R^3$  y el sustituyente opcional  $R^4$  se localizan en las posiciones meta o para con respecto al punto de unión de Ar con el resto de la molécula.

15 En un aspecto de la invención, cuando  $R^2$  significa hidroxi, la estereoquímica absoluta del compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo es



representación de la estereoquímica absoluta

En un aspecto de la invención, Ar significa un grupo seleccionado de: fenilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo y tiofenilo.

20 En otro aspecto de la invención, Ar es piridinilo.

En otro aspecto de la invención, Ar es un sustituyente 3-piridinilo y el grupo  $R^3$  de hidroxialquilo  $C_{1-5}$  está en la posición 6 con respecto al anillo de nitrógeno.

En otro aspecto de la invención, el grupo  $R^3$  de hidroxialquilo  $C_{1-5}$  es hidroximetilo.

En otro aspecto de la invención, está presente el sustituyente  $R^4$ .

25 En otro aspecto de la invención, el sustituyente  $R^4$  está presente y es halo, por ejemplo, cloro o bromo.

En otro aspecto, Ar es 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinilo.

En un aspecto, los compuestos que son útiles en la presente invención son las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I).

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

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

1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1 H)-ona;

Hidrocloruro de 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

35 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-

2(1H)-ona;

Hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

5 1-{2-[4-({[5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona,

1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona; e

Hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

## 10 Términos y definiciones

El término “alquilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo (C<sub>1-3</sub>)” como se usa en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1-3</sub>) incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

15 El término “hidroxialquilo C<sub>1-5</sub>” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido con hidroxi, que tiene 1 a 5 átomos de carbono, en donde alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos hidroxialquilo C<sub>1-5</sub> incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, n-hidroxipropilo, iso-hidroxipropilo.

20 El término “halo” como se usa en este documento se refiere a sustituyentes de flúor, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término “halo” como se usa en este documento se refiere a sustituyentes de flúor, cloro y bromo. En otro aspecto, el término “halo” como se usa en este documento se refiere a sustituyentes de cloro, bromo y yodo.

El término “alcoxi (C<sub>1-3</sub>)” como se usa en este documento se refiere a un grupo O-alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, en donde alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi (C<sub>1-3</sub>) incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

25 La expresión “compuestos de la invención” como se usa en este documento significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo. La expresión “un compuesto de la invención” significa uno cualquiera de los compuestos de la invención según se han definido anteriormente.

Además, se entenderá que expresiones tales como “un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo” o “compuestos de la invención” intentan abarcar el compuesto de fórmula (I), una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I), o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable de los mismos. De esta forma, a modo de ejemplo no limitante que se usa en este documento con fines de ilustración, “un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo” abarca una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que está presente como un solvato, o esta expresión puede incluir una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y una sal de un compuesto de fórmula (I).

30 Además, se apreciará que todas las formas cristalinas, polimorfas y enantiómeras de los compuestos de la invención, o sus mezclas, se contemplan como integradas en el alcance de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, cuando se muestra la estereoquímica absoluta), para compuestos de la invención que posean estereocentros y que, por lo tanto, pueden formar enantiómeros (por ejemplo, cuando R<sup>2</sup> significa hidrógeno), el compuesto contiene una mezcla 1:1 de enantiómeros, es decir, una mezcla racémica de enantiómeros. Estos se pueden separar usando técnicas convencionales tales como HPLC quiral.

40 Algunos de los compuestos de esta invención pueden cristalizar o recristalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos, se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos que incluyen hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procesos tales como liofilización.

45 Dado que los compuestos de fórmula (I) están diseñados para ser usados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que, en realizaciones particulares, se suministren en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con una pureza de al menos 60%, más adecuadamente, con una pureza de al menos 75% y, de manera particular, con una pureza de al menos 85%, en especial con una pureza de al menos 98% (los % se expresan en términos de peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar formas más puras que se utilizan en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deberán contener al menos 1%, más adecuadamente, al menos 5% y, de manera más particular, al menos de 10 a 59% de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato y/o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

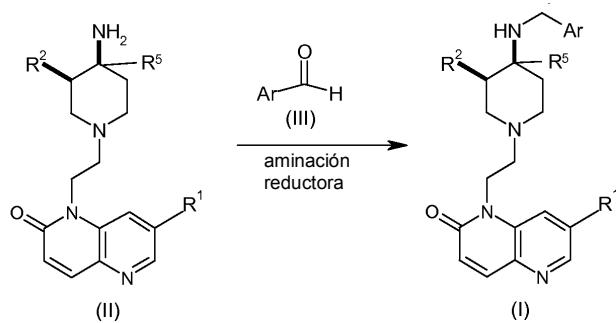
5 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternario, por ejemplo, sus sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftaleno-sulfónico o tartárico. En un aspecto de la invención, la sal de un compuesto de fórmula (I) es la sal hidrocloruro. En otro aspecto de la invención, la sal de un compuesto de fórmula (I) es la sal dihidrocloruro. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también como el N-óxido. La invención comprende todas las citadas sales, solvatos y/o N-óxidos.

#### Preparación de compuestos

10 Los procedimientos generales que se usan para sintetizar los compuestos de fórmula (I) se describen en los Esquemas de reacción 1 a 11 y se ilustran en los ejemplos.

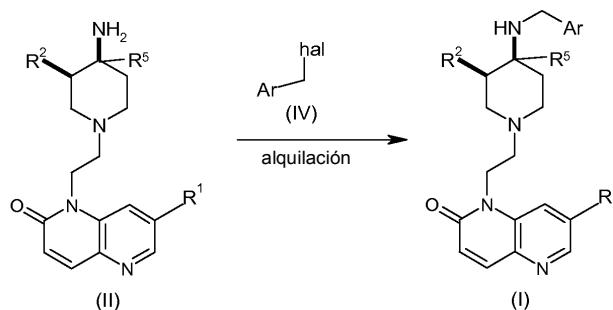
15 Los compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y Ar son como se han definido para la fórmula (I) se pueden preparar por una reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula (II), en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son como se han definido para la fórmula (I), o una sal de ácido de un compuesto de fórmula (II) tal como una sal hidrocloruro, y un aldehído de fórmula (III), en el que Ar es como se ha definido para la fórmula (I), según el Esquema 1. Los compuestos (II) se hacen reaccionar con compuestos (III) en presencia de un donador de hidruros tal como  $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$  o  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  soportado sobre un polímero, opcionalmente en presencia de un ácido catalítico tal como ácido acético o una base tal como trietilamina, en presencia de un disolvente apropiado tal como 1,2-dicloroetano, o THF, o una mezcla de DCM y MeOH, para dar compuestos (I).

#### Esquema 1



20 De forma alternativa, se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en los que  $R^1$ ,  $R^5$  y Ar son como se han definido para la fórmula (I) y  $R^2$  es hidrógeno, por una reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula (II), en la que  $R^1$  es como se ha definido para la fórmula (I) y  $R^2$  es hidrógeno, y un agente alquilante de fórmula (IV), en la que Ar es como se ha definido para la fórmula (I) y hal es un sustituyente halo, por ejemplo, bromo, según el Esquema 2. 25 Los compuestos (II) se hacen reaccionar con compuestos (IV) en presencia de una base adecuada tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, para dar compuestos (I).

#### Esquema 2

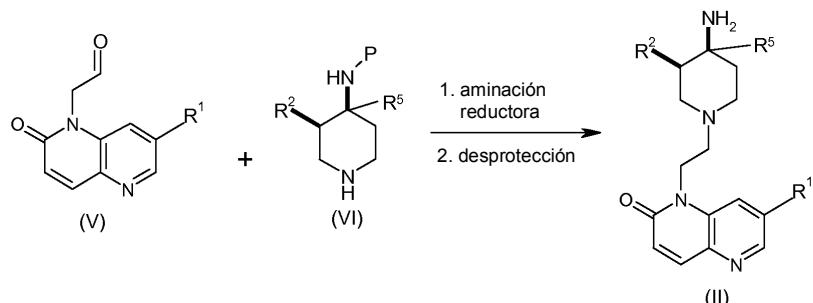


30 Las sales ácidas de compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y Ar son como se han definido para la fórmula (I), se pueden preparar tratando una solución de un compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado tal como DCM con un ácido apropiado. Por ejemplo, para preparar una sal hidrocloruro de un compuesto de fórmula (I), se puede utilizar una solución de HCl en 1,4-dioxano o en MeOH. Si se requiere una sal monohidrocloruro de un compuesto de fórmula (I), se puede usar, por ejemplo, un equivalente de HCl. Si se requiere una sal dihidrocloruro

de un compuesto de fórmula (I), se puede utilizar un exceso de HCl.

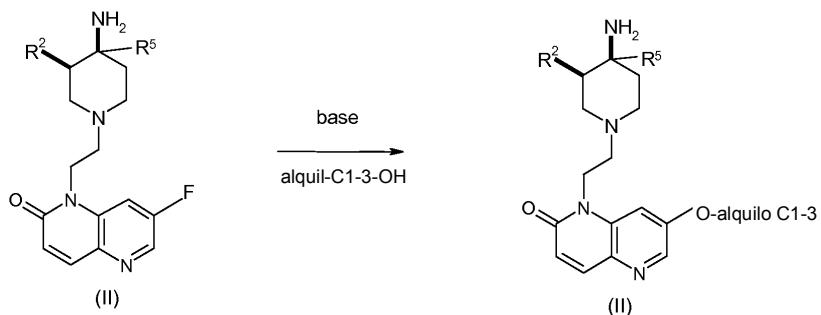
Los compuestos de fórmula (II), en la que  $R^2$  es como se ha definido para la fórmula (I) y  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ -, se pueden preparar por una reacción de aminación reductora entre compuestos de fórmula (V), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ -, y compuestos de fórmula (VI), en la que  $R^2$  y  $R^5$  son como se han definido para la fórmula (I) y P es un grupo protector de nitrógeno tal como BOC, seguida de una reacción de desprotección, según el Esquema 3. Los compuestos (V) se hacen reaccionar con compuestos (VI) en presencia de un donador de hidruro tal como  $NaBH(AcO)_3$ , en un disolvente adecuado tal como  $CHCl_3$  o DCM, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes con MeOH, seguida de una reacción de desprotección para retirar el grupo protector P. Por ejemplo, cuando el grupo protector es BOC, es posible retirarlo por tratamiento con un ácido apropiado tal como HCl (por ejemplo, una solución en 1,4-dioxano) en un disolvente adecuado tal como DCM, para dar la sal hidrocloruro de los compuestos (II). Si se necesita la base libre del compuesto (II), la reacción anterior puede ir seguida de un tratamiento con una base adecuada tal como NaOH acuoso, con enfriamiento, para dar compuestos (II).

Esquema 3



A partir de un compuesto de fórmula (II), en la que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^1$  es flúor, se pueden preparar compuestos de fórmula (II), en la que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^1$  es alcoxi  $C_{1-3}$ -, tal como se muestra en el Esquema 4. El compuesto de flúor de fórmula (II) se puede tratar con una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y el alcohol apropiado alquil- $C_{1-3}$ -OH, en presencia de calor, por ejemplo en un horno de microondas.

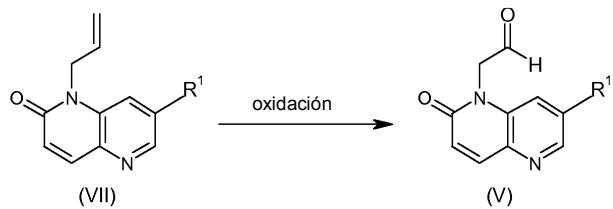
Esquema 4



Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $R^2$  es hidrógeno, están disponibles en el comercio (por ejemplo, en Aldrich). Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $R^2$  es hidroxi y el grupo protector P es, por ejemplo, BOC, se pueden preparar según el procedimiento descrito en el documento WO2004/058144, Ejemplo 5(c), éster terc.-butílico del ácido cis-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 1.

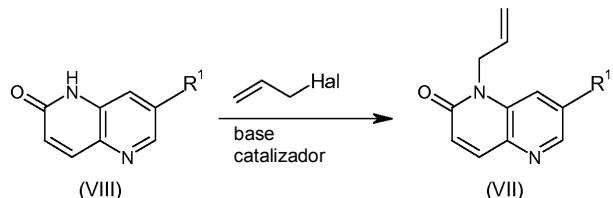
Los compuestos de fórmula (V), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ - se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula (VII), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ -, según el Esquema 5. Los compuestos (VII) se tratan con un agente oxidante adecuado tal como una mezcla de peryodato sódico y tetróxido de osmio, en un disolvente apropiado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, para dar compuestos (V).

### Esquema 5



Los compuestos de fórmula (VII), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo o alcoxi C<sub>1-3</sub>- se pueden preparar por N-alquilación de compuestos de fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo o alcoxi C<sub>1-3</sub>-, según el Esquema 6. Los compuestos (VIII) se tratan con un compuesto de fórmula CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-hal, en donde hal es un sustituyente halo, por ejemplo, con bromuro de alilo, en presencia de una base adecuada tal como NaH y, opcionalmente, un catalizador tal como LiBr, en un disolvente apropiado tal como una mezcla de DME y DMF, a temperatura elevada, por ejemplo, de 50 a 75°C, para dar compuestos (VII).

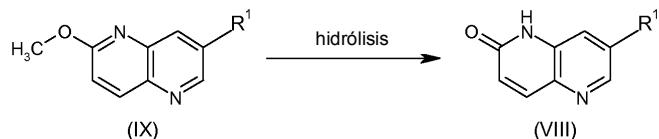
## Esquema 6



10

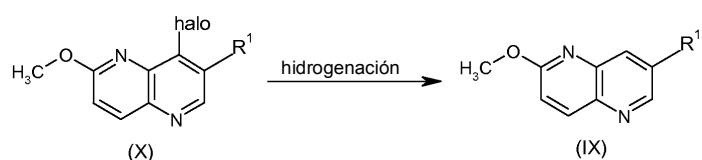
Los compuestos de fórmula (VIII), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ - se pueden preparar por una reacción de hidrólisis de compuestos de fórmula (IX), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ -, según el Esquema 7. Los compuestos (IX) se pueden tratar con un ácido tal como HCl acuoso, a temperatura elevada, por ejemplo, 90 a 110°C, para dar compuestos (VIII).

15 Esquema 7



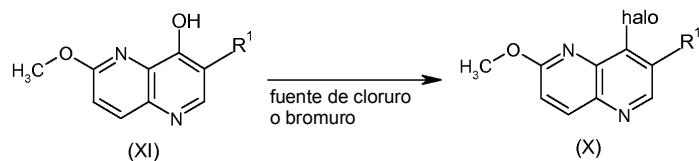
20 Los compuestos de fórmula (IX), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ - se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X), en la que  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi  $C_{1-3}$ -, y halo es cloro o bromo, por ejemplo, bromo, según el Esquema 8. Los compuestos (X) se someten a hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón, en presencia de una base adecuada tal como  $NaHCO_3$ , para dar compuestos (IX).

### Esquema 8



25 Los compuestos de fórmula (X), en la que  $R^1$  es hidrógeno o halo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI), en la que  $R^1$  es hidrógeno o halo, según el Esquema 9. Los compuestos (XI) se tratan con una fuente de cloruro o bromuro tal como  $PBr_3$ , en un disolvente adecuado tal como DMF, para dar compuestos (X).

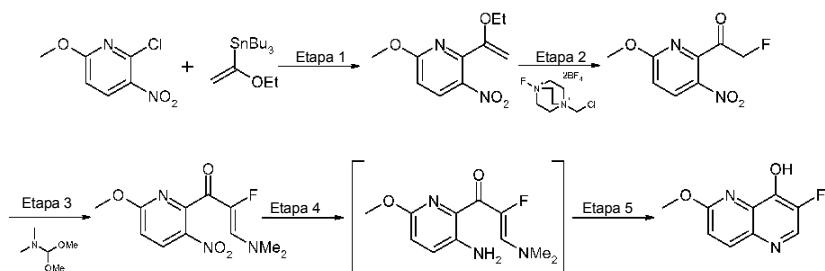
Esquema 9



El compuesto de fórmula (XI), en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno, se puede preparar según el procedimiento descrito en el documento WO2007/016610, preparación 2(a).

- 5 Los compuestos de fórmula (XI), en la que  $\text{R}^1$  es halo, por ejemplo, flúor, se pueden preparar según la síntesis del Esquema 10.

Esquema 10



*Etapa 1: Catalizador tal como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ; disolvente tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; calentamiento a 40 a 65°C.*

- 10 *Etapa 2: Disolvente tal como una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ .*

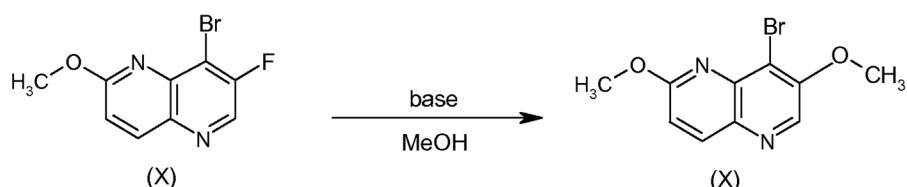
*Etapa 3: Disolvente tal como  $\text{PhCH}_3$ ; calentamiento a, por ejemplo, 50°C.*

*Etapa 4: Hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón; disolvente tal como  $\text{DMF}$ ; calentamiento a 45 a 50°C.*

*Etapa 5: Ácido tal como  $\text{HCl}$  6N acuoso; disolvente tal como  $\text{DMF}$ .*

- 15 Los compuestos de fórmula (X), en la que  $\text{R}^1$  es alcoxi  $\text{C}_{1-3-}$ , se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X), en la que  $\text{R}^1$  es halo, por ejemplo, flúor, según el Esquema 11. Los compuestos de fórmula (X), en la que  $\text{R}^1$  es flúor se tratan con una base adecuada tal como  $\text{NaO-alkilo C}_{1-3-}$ , por ejemplo,  $\text{NaOMe}$ , en un disolvente alcohólico adecuado (alquil  $\text{C}_{1-3-}\text{OH}$ ), por ejemplo, metanol, a temperatura elevada, por ejemplo, 40 a 65°C.

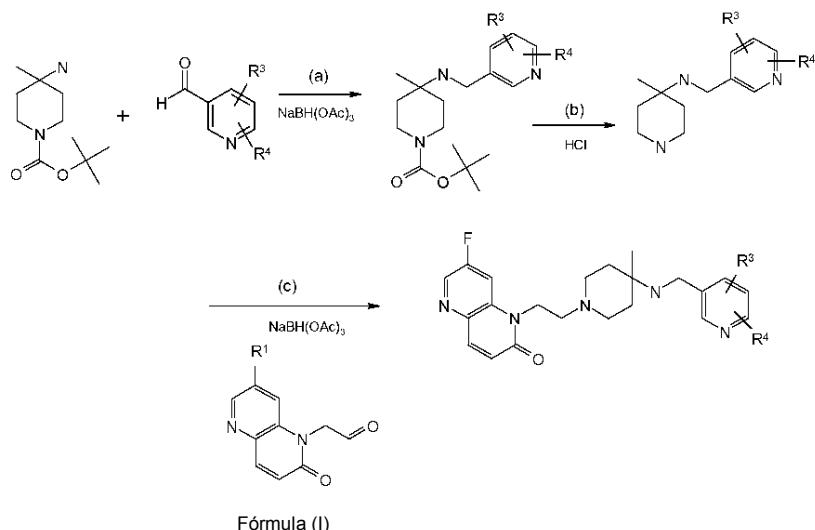
Esquema 11



20

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $\text{R}^5$  es metilo, se pueden preparar usando el Esquema 12 siguiente. Aunque está ilustrado con un grupo Ar que es piridilo, cabe esperar que la misma metodología sea de utilidad para otros grupos Ar.

Esquema 12



La Etapa 12(a) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en diclorometano. La Etapa 12(b) puede llevarse a cabo en diclorometano a temperatura ambiente. La Etapa 12(c) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en diclorometano.

5 Los compuestos de fórmulas (III) y (IV), por ejemplo, compuestos de aldehído, son conocidos, están disponibles en el comercio, o su método de fabricación resulta evidente para los expertos en la técnica.

10 Para los expertos en la técnica será evidente que en la preparación del compuesto de fórmula (I) puede ser necesario y/o deseable proteger uno o múltiples grupos sensibles en la molécula o el intermedio apropiado para evitar reacciones secundarias no deseadas. Los grupos protectores adecuados que se utilizan según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se pueden usar de manera convencional. Véanse, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxi-carbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxi-carbonilo (Boc), isopropiloxi-carbonilo, ciclohexiloxi-carbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo o aralquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquil-sililo tales como trimetil-sililo o terc-butil-dimetil-sililo; ésteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo, o ésteres tales como acetato.

15 Para los expertos en la técnica, resultará evidente que se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) usando métodos análogos a los esbozados anteriormente, o haciendo referencia a los procedimientos experimentales descritos detalladamente en los ejemplos ofrecidos en este documento. En los Ejemplos se proporciona información más detallada para la preparación de compuestos de fórmula (I).

## 20 25 Composiciones y formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración de cualquier forma apropiada para usar en medicina clínica o veterinaria, por analogía con la formulación de antibacterianos o la formulación de otros agentes antituberculosos.

30 De manera habitual, pero no necesaria, los compuestos de la invención se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo. En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, excipiente o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los restantes ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

35 Las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que se encuentran en una forma adaptada para el uso oral o parenteral, y que se puede utilizar para el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, incluidos los

seres humanos.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que se encuentran en una forma adaptada para el uso oral, tópico o parenteral, y que se puede utilizar para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, incluidos los seres humanos.

5 La composición puede estar formulada para la administración por cualquier vía adecuada. Para el tratamiento de la tuberculosis, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, aerosoles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles. Para el tratamiento de infecciones bacterianas, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas, aerosoles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

10 Para el tratamiento de infecciones bacterianas, las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden realizar, por ejemplo, como ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas oftálmicas o de oído, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales tales como conservantes, disolventes para contribuir a la penetración del medicamento y emolientes en ungüentos y cremas.

15 Asimismo, las formulaciones pueden contener vehículos convencionales compatibles tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleico para lociones. Estos vehículos pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más frecuentemente, constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

20 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico.

25 Los comprimidos pueden estar recubiertos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulgentes, por ejemplo, lecitina, monoleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

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

35 Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria líquidas, usando el compuesto y un vehículo estéril, en donde se prefiere el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar por filtración antes de envasarlo en un vial o ampolla apropiada y sellar.

40 En un aspecto de la invención, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tampón. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de haberla envasado en el vial, retirando el agua al vacío. El polvo liofilizado se envasa entonces en un vial sellado y se puede incluir un vial de agua para inyección para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, con la excepción de que el compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar disuelto y la esterilización no se puede llevar a cabo por filtración. El compuesto se puede esterilizar exponiéndolo a óxido de etileno antes de la suspensión en el vehículo estéril. De manera conveniente, se incluye en la composición un tensioactivo o un agente humectante para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

45 En función del método de administración, las composiciones pueden contener desde 0,1% en peso, preferiblemente desde 10 a 60% en peso de material activo. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 1.000 mg de ingrediente activo. La dosificación utilizada para el tratamiento de un adulto humano estará comprendida, preferiblemente, en el intervalo de 100 a 3.000 mg al día, por ejemplo, 1.500 mg al día, dependiendo de la vía y la frecuencia de administración. Una dosificación de este tipo corresponde a 1,5 a 50 mg/kg al día. De manera adecuada, la dosificación será de 5 a 30 mg/kg al día.

55 El compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o puede estar presente en la formulación combinado con uno o múltiples agentes terapéuticos adicionales. De este modo, en un aspecto adicional, la invención ofrece una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente

aceptables del mismo, junto con uno o múltiples agentes terapéuticos adicionales.

El o los múltiples agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de la tuberculosis en un mamífero. Ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen isoniazida, etambutol, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina, capreomicina, ciprofloxacina y clofazimina.

- 5 Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno o múltiples agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o del agente puede diferir de la que se usa para el compuesto o agente en solitario. Los expertos en la técnica determinarán fácilmente las dosis apropiadas. Puede apreciarse que la cantidad de un compuesto de la invención y del uno o múltiples agentes terapéuticos adicionales que se requiere para usar en un tratamiento variará en función de la 10 naturaleza del trastorno tratado y de la edad y estado del paciente y, en último término, quedará a discreción del médico o veterinario responsables del tratamiento.

Las combinaciones se pueden presentar, de manera conveniente, en forma de una formulación farmacéutica para su uso. En un aspecto adicional de la presente invención, se propone una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o múltiples agentes terapéuticos adicionales, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente 15 aceptables. Los componentes individuales de estas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía adecuada.

Cuando la administración es secuencial, se puede suministrar en primer lugar el compuesto de la presente invención o el o los múltiples agentes terapéuticos adicionales. Cuando la administración es simultánea, la combinación se 20 puede suministrar en la misma combinación farmacéutica o en una diferente. Si están combinados en la misma formulación, se verá que el compuesto y los agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los restantes componentes de la formulación. Cuando están formulados por separado, se pueden ofrecer en cualquier formulación apropiada y, de forma conveniente, de una manera que sea conocida para tales compuestos en la técnica.

#### Abreviaturas

25 Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con el Sistema Periódico de Elementos. Las abreviaturas y símbolos usados en este documento están en concordancia con el uso habitual de tales abreviaturas y símbolos por parte de expertos en la técnica química. En este documento, se utilizan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	acetato etílico
30 AcOH	ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
BOC	N-terc-butoxi-carbonilo
BOC anhídrido	dicarbonato de di-terc-butilo
35 Celita®	una ayuda para la filtración, compuesto por sílice diatomácea lavada con ácido (marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado)
DME	dimetoxietano
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio
DMF	dimetilformamida
40 DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
DMSO	dimetilsulfóxido
ES MS	espectrometría de masas de tipo electrospray
EtOH	etanol
h	horas
45 HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida - espectroscopía de masas

mCPBA	ácido meta cloro perbenzoico
MeOH	metanol
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxi borohidruro sódico
RMN	espectroscopia por resonancia magnética nuclear
5 t-BuOMe	éter metil terc-butílico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
uv	ultravioleta

10 **Ejemplos**

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino más bien proporcionar una guía de ayuda al experto para preparar y usar los compuestos y composiciones de la invención.

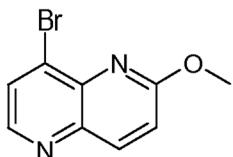
15 Las referencias a preparaciones llevadas a cabo de manera similar o de acuerdo con el método general de otras preparaciones pueden incluir variaciones de los parámetros habituales tales como tiempo, temperatura, condiciones de elaboración, variaciones mínimas de las cantidades de reactivos, etc.

20 Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H) y los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm), por debajo del estándar interno de tetrametilsilano (TMS). Los datos de RMN se abrevian del modo siguiente: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización de electrospray (ES). Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones en las que intervienen hidruros metálicos, incluidos hidruro de litio, hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, hidruro sódico, borohidruro sódico y triacetoxi borohidruro sódico, se llevan a cabo bajo argón.

25 Preparación de intermedios

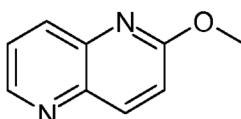
Intermedio 1



8-bromo—2-(methylsiloxy)-1,5-naftiridina

30 6-(methylsiloxy)-1,5-naftiridin-4-ol (21,5 g) (véase la síntesis en el documento WO2007/016610 Preparación 2 (a)) se agitó en DMF (150 mL) a 0°C bajo N<sub>2</sub>, y lentamente se agregó tribromuro fosforoso (13,5 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. Se agregó H<sub>2</sub>O (375 mL) y se ajustó el pH a pH 7 por adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. El sólido se aisló por filtración con succión, se secó con succión sobre toba (*sínter*) durante 2 h y, a continuación, se secó al vacío a 45°C para dar el compuesto deseado (26,0 g, 90%). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,59 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,08 (d, 1H), 7,33 (d, 1 H), 4,06 (s, 3H).

35 Intermedio 2

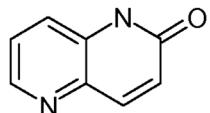


2-(methylsiloxy)-1,5-naftiridina

A una mezcla del intermedio 1 (25,5 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) y EtOH (200 mL) se agregó NaHCO<sub>3</sub> (20 g) y 5% de

5 paladio húmedo sobre carbón (4 g). La suspensión resultante se hidrogenó a 1,5 bar durante 21 h. La mezcla se filtró con succión a través de Celita y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  1:1 (2.000 mL). El filtrado combinado, más los lavados, se concentraron bajo presión reducida y, a continuación, se trataron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  2:1 (1.600 mL). Se separó la fase orgánica, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (15,8 g, 92%). [ES MS]  $m/z$  161 ( $\text{MH}^+$ ).

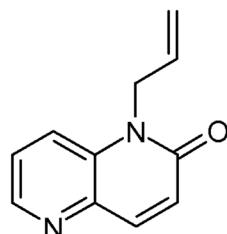
## Intermedio 3



## 1,5-naftiridin-2(1H)-ona

10 El intermedio 2 (15,8 g) se agitó en  $\text{HCl}$  6N (100 mL) a 110°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 6-7 con  $\text{NaOH}$  sólido. El sólido precipitado se aisló por filtración con succión, se secó con succión sobre toba (*sinter*) durante 2 h y se secó al vacío a 45°C para dar el compuesto deseado (14,4 g, 98%). [ES MS]  $m/z$  147 ( $\text{MH}^+$ ).

## Intermedio 4

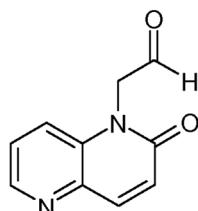


## 1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

15 15 A una suspensión de intermedio 3 (5,9 g) en DME anhídrico (180 mL) y DMF anhídrico (45 mL) a 0°C, bajo argón,. Se agregó en porciones  $\text{NaH}$  (dispersión al 60% p/p en aceite mineral, 3,2 g). Después de agitar durante 45 min, la mezcla se trató con bromuro de litio (8,8 g) y se dejó calentar la suspensión a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, la mezcla se trató con bromuro de alilo (7 mL) y, a continuación, se agitó a 65°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, seguidamente se agregó  $t\text{-BuOMe}$  (300 mL) y, entonces, la mezcla se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  1N (200 mL).

20 20 Las fases acuosas combinadas se extrajeron con  $t\text{-BuOMe}$  (2 x 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de  $\text{EtOAc}$  y hexano (50-75%) para dar el compuesto deseado (4,29 g, 57%). Para obtener una cantidad adicional del compuesto deseado, 25 se extrajeron exhaustivamente las fases acuosas combinadas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de  $\text{EtOAc}$  y hexano (50-75%) para dar el producto deseado (1,5 g, 20%). [ES MS]  $m/z$  187 ( $\text{MH}^+$ ).

## Intermedio 5



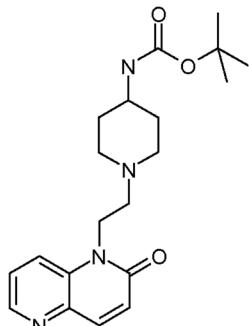
30

## (2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído (mezcla con el metil hemiacetal)

35 A una solución del intermedio 4 (5,2 g) en 1,4-dioxano (100 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) se agregaron de manera consecutiva peryodato sódico (13,8 g) y tetróxido de osmio (4 g de  $\text{OsO}_4$  soportado). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó una cantidad adicional de peryodato sódico (1,4 g) y de tetróxido de osmio (500 mg) y la mezcla se agitó durante 72 h más. Se filtró la mezcla y el sólido se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (250 mL) y  $\text{THF}$  (125 mL). El filtrado combinado con los lavados se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (525/125; 375/125 y 375/125 mL). Se

combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado (5,4 g, 90%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,75 (s, 1/2H), 8,59-8,55 (m, 1H), 8,03-7,85 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,15-4,25 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (s, 1/2H), 3,42-3,30 (m, 1 H).

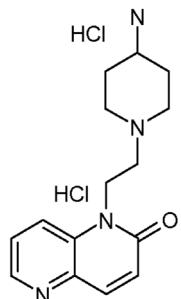
## Intermedio 6



## {1-[2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)ethyl]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla del intermedio 5 (10,2 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 mL) y MeOH (20 mL) se agregó 4-piperidinil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (10,8 g, de Aldrich). Después de agitar durante 1 h, se agregó triacetoxi-borohidruro sódico (34,4 g). La reacción se agitó durante 3 h, antes de la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (400 mL). La reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (500/75, 450/50 y 450/50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH para dar el compuesto deseado (12,7 g, 63%). [ES MS]  $m/z$  373 ( $\text{MH}^+$ ).

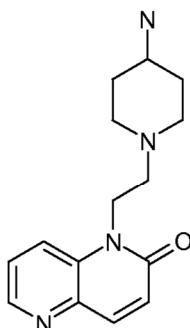
## Intermedio 7



## 15 Dihidrocloruro de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)ethyl]-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución de intermedio 6 (7,2 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) se agregó HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 35 mL). Después de agitar durante 20 h, se filtró el sólido obtenido, se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó para dar 6,8 g del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1 H), 6,99 (d, 1H), 4,66-4,60 (m), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H).

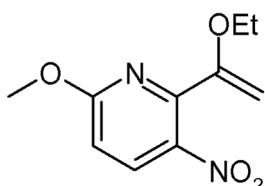
## 20 Intermedio 8



## 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)ethyl]-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

5 A una solución del intermedio 7 (2 g) en H<sub>2</sub>O (20 mL) a 0°C se agregó NaOH 1N acuoso hasta alcanzar un valor de pH 11. A continuación, la reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto deseado (387 mg). La fase acuosa se evaporó y el residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Seguidamente, se filtró y se evaporó el disolvente para dar una cantidad adicional del compuesto del título (1,0 g). RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 2,18 (dt, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H); 1,43-1,30 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 2H).

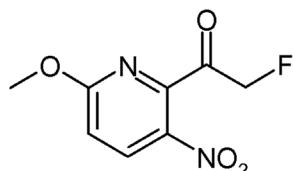
## Intermedio 9



## 10 2-[1-(etiloxi)etenil]-6-(metiloxi)-3-nitropiridina

10 A una suspensión de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (600 g) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,5 g) en acetonitrilo (4.200 mL) a 65°C bajo N<sub>2</sub> se agregó, gota a gota, durante 2 h tributil-estannano de (1-etoxivinilo) (1.182 mL). La suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 4 h y, entonces, se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguío con una solución acuosa al 10% de KF (3.600 mL) con agitación vigorosa y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se retiró por filtración al vacío y se lavó con acetonitrilo (7 x 1.000 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se evaporó a 3.000 mL. Ésta se filtró a través de papel filtro de microfibra de vidrio GF/B Whatman, y la pequeña cantidad de sólido pardo retirada se lavó con MeCN (1.800 mL). Se agregó EtOAc (3.600 mL) y se redujo el volumen a 1.800 mL. Se agregó ciclohexano (3.600 mL) y el volumen se redujo a 3.000 mL. Se agregaron ciclohexano (2.400 mL) y gel de sílice (600 g, 1% en peso) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se retiró el sólido por filtración al vacío y se lavó con EtOAc/ciclohexano, 1:8 (4.200 mL). El filtrado se redujo a 1.800 mL. Se agregó ciclohexano (2.400 mL) y el volumen se redujo a 1.800 mL. Se agregaron ciclohexano (3.600 mL), EtOAc (600 mL) y gel de sílice (600 g, 1% en peso) y se agitó durante 1,5 h. Se retiró el sólido por filtración al vacío y se lavó con EtOAc/ciclohexano 1:8 (4.200 mL). Los disolventes se evaporaron hasta sequedad. Se agregó MeCN (2.000 mL) y se evaporó para dar un aceite de color anaranjado.

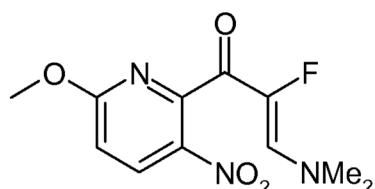
## 25 Intermedio 10



## 2-fluoro-1-[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]etanona

30 A una suspensión de Selectfluor (1.286,4 g) en acetonitrilo (2.060 mL) y H<sub>2</sub>O (820 mL) se agregó, gota a gota durante 1,5 h, el intermedio 9 en acetonitrilo (1.416 mL), manteniendo la temperatura <15°C con el uso de un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguío con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2.140 mL) y se agitó durante 30 min. El volumen se redujo por evaporación rotativa a 3.250 mL. A la suspensión de color amarillo resultante se agregaron EtOAc (4.400 mL) y H<sub>2</sub>O (720 mL) y se agitó durante 15 min. Se separaron las capas y las acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 1.000 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con H<sub>2</sub>O (1.000 mL) y NaCl saturado (1.000 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> (400 g), se filtró y evaporó. Se agregó acetonitrilo (1.000 mL) y se evaporó para dar un aceite de color anaranjado que solidificó lentamente en reposo.

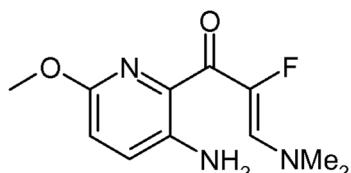
## 35 Intermedio 11



## (2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]-2-propen-1-ona

5 A una solución del intermedio 10 (657,0 g) en tolueno (2.700 mL) bajo N<sub>2</sub> se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (1.550 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 h. Se agregó ciclohexano (2.000 mL) y se enfrió lentamente la mezcla de reacción durante 1 h y, a continuación, a <5°C con el uso de un baño de hielo/agua. Se recogió el sólido precipitado por filtración al vacío y se lavó con EtOAc/ciclohexano, 1:1 (3 x 1.000 mL). El sólido amarillo se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche.

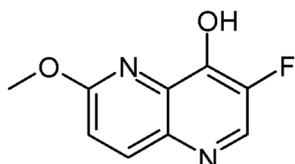
## Intermedio 12



(2Z)-1-[3-amino-6-(metiloxi)-2-piridinil]-3-(dimetilamino)-2-fluoro-2-propeno-1-ona

10 A una mezcla del intermedio 11 (1.146,7 g) en DMF (10.500 mL) se agregó 5% de paladio sobre carbón húmedo (274,4 g) en DMF (1.000 mL). La suspensión resultante se hidrogenó a 1,0 bar durante 3 h, manteniendo la temperatura entre 45 y 50°C. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C. Se calentó DMF (1.800 mL) a 50°C y se cargó en el filtro presurizado. La mezcla de reacción caliente se transfirió con nitrógeno a través del filtro presurizado, a 1,0 bar, para retirar el catalizador. El matraz se enjuagó con DMF caliente (2 x 1.500 mL). El producto no se aisló y se utilizó directamente en la etapa siguiente.

## 15 Intermedio 13



3-fluoro-6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-ol

A una solución del intermedio 12 en DMF a 0°C se agregó, gota a gota, HCl acuoso 6N (184 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

20 El volumen de la mezcla de reacción se redujo a aproximadamente 2.000 mL por rotación rotativa a 50°C y la suspensión de color amarillo se enfrió a 10°C usando un baño de hielo/agua. Se agregó lentamente H<sub>2</sub>O (4.000 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con H<sub>2</sub>O (3.000 mL) y, a continuación, EtOAc/ciclohexano, 1:1 (3 x 2.000 mL). El sólido de color pardo pálido se secó en un horno al vacío a 50°C durante 4 días.

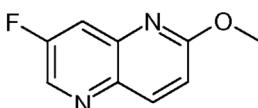
## 25 Intermedio 14



8-bromo-7-fluoro-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina

30 Este compuesto se preparó a partir del intermedio 13 (15,8 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 1, para dar 19,6 g (93%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,08 (s, 3H).

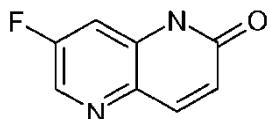
## Intermedio 15



## 7-fluoro-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 14 (12,7 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 2, para dar 8,3 g (94%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,67 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,08 (s, 3H).

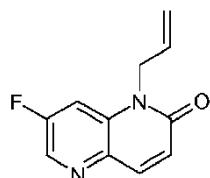
## 5 Intermedio 16



## 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 15 (6,4 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 3 para dar 5,7 g (95%) del compuesto del título. [ES MS]  $m/z$  279 ( $\text{MH}^+$ ).

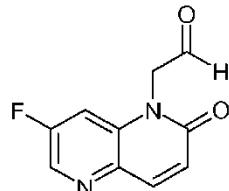
## 10 Intermedio 17



## 7-fluoro-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 16 (5,0 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 4 para dar 5,4 g (88%) del compuesto del título. [ES MS]  $m/z$  205 ( $\text{MH}^+$ ).

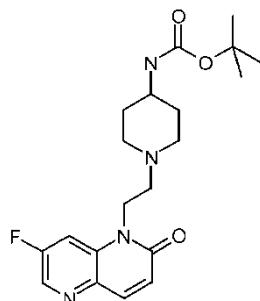
## 15 Intermedio 18



## 7-fluoro-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)acetaldehído (mezcla con el metil hemiacetal)

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 17 (5,4 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 5, para dar 5,8 g del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,77 (s, 1/2H), 8,45 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,59 (d, 1/2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,49 (s, 5/2H), 3,42 (s, 5/2H).

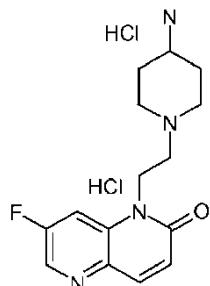
## Intermedio 19



## {1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)ethyl]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

25 Este compuesto se preparó a partir del intermedio 18 (5,8 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 6, para dar 7,2 g (66%) del compuesto del título. [ES MS]  $m/z$  391 ( $\text{MH}^+$ ).

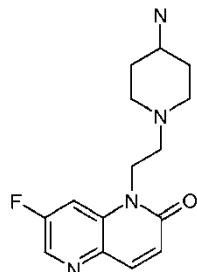
## Intermedio 20



Dihidrocloruro de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 19 (12,7 g) mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 7, para dar 13,5 g del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 8,41 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,70-4,55 (m), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,25 (bd, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H).

## Intermedio 21



## 10 1-[2-(4-Amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución del intermedio 20 (13,5 g) en  $\text{H}_2\text{O}$  (110 mL) a 0°C se agregó NaOH 2N acuoso hasta alcanzar pH 11. A continuación, la reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95:5 (120 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto deseado (760 mg). Se evaporó la fase acuosa y el residuo se trató con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95:5 (120 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, se filtró y se evaporó el disolvente para dar una cantidad adicional del compuesto del título (8,0 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,54 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,65-3,15 (m, 4H), 3,35 (d, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,53-2,48 (m), 2,01 (t, 2H), 1,72 (d, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H).

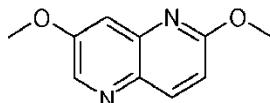
## Intermedio 22



## 20 8-bromo-2,7-bis(metiloxi)-1,5-naftiridina

A una solución del intermedio 14 (62,5 g) en MeOH anhídrico (600 mL) bajo  $\text{N}_2$  se agregó NaMeO (solución al 25% en peso en MeOH, 525 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron salmuera (800 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (800 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L). La mezcla se agitó y se filtró con succión. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con una cantidad adicional de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (60,1 g, 92%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,15, 4,16 (s, 6H).

## Intermedio 23

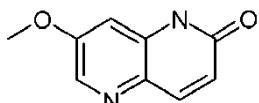


2,7-bis(metiloxi)-1,5-naftiridina

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 22 (15,0 g) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 2 para dar 10,4 g (98%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,52 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

## Intermedio 24

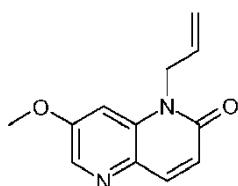
5



## 7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 23 (39,7 g) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 3 para dar 36,2 (98%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 11,78 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,86 (s, 3H).

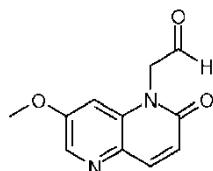
## 10 Intermedio 25



## 7-metiloxi-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 24 (15,0 g) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 4 para dar 14,5 g (79%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,27 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,00-5,88 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,92-4,89 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

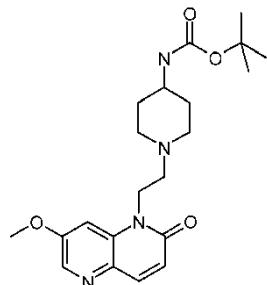
## 15 Intermedio 26



## [7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acetaldehído

20 A una solución del intermedio 25 (15,4 g) en 1,4-dioxano (250 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL) se agregaron consecutivamente peryodato sódico (35 g) y tetróxido de osmio (11,3 g de  $\text{OsO}_4$  soportado). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregaron cantidades adicionales de peryodato sódico (3,5 g) y tetróxido de osmio (1,2 g) y la mezcla se agitó durante otras 72 h. Se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (300, 200 y 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado (14,9 g, 95%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,72 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (bd, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

## 25 Intermedio 27

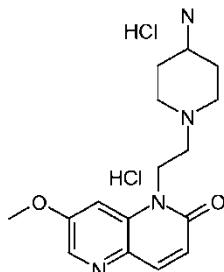


## (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]ethyl}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

30 Este compuesto se preparó a partir del intermedio 26 (12,8 g) usando un procedimiento análogo al que se ha

descrito para el intermedio 6 para dar 15,3 g (65%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,27 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,17 (bs, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,44 (bs, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (bs, 1H), 2,94 (bd, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 1,95 (bd, 2H), 1,70 (bs, 2H), 1,44 (s, 9H).

## Intermedio 28

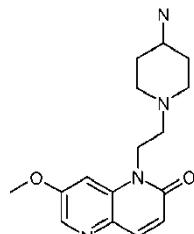


5

## Dihidrocloruro de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 27 (15,4 g) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 7.

## Intermedio 29



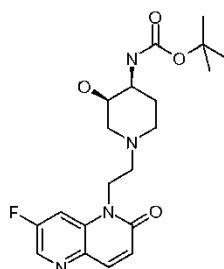
10

## 1-[2-(4-Amino-1-piperidinil)etil]-7-metiloxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 28 por el procedimiento descrito en el intermedio 21 para dar 11,5 g (99%) del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,26 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (bs, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,03 (t, 2H), 1,72 (bd, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H).

15

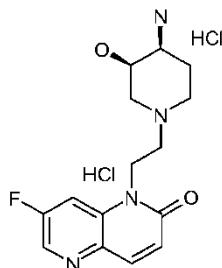
## Intermedio 30



## {(3R,4S)-1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil]-3-hidroxi-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agitaron el intermedio 18 (200 mg) y [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (182 mg) (véase la síntesis en el documento WO2004 058144, Ejemplo 5(c), éster terc-butílico del ácido cis-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 1) en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) más MeOH (0,5 mL) bajo argón durante 2 h. Se agregó triacetoxi-borohidruro sódico (534 mg) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se extinguió, a continuación, con la adición de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con MeOH al 20% en volumen en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna sobre sílice, eluida con 0 a 20% de amoniaco 2M en MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (247 mg) como una espuma de color blancuzco. [ES MS]  $m/z$  407 ( $\text{MH}^+$ ).

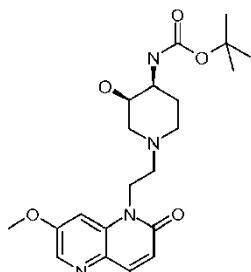
## Intermedio 31



Dihidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

- 5 El intermedio 30 (240 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y la solución se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (2 mL). Se registró efervescencia y formación de un precipitado. Los disolventes se retiraron a presión reducida después de 2 h, y el residuo se secó bajo presión reducida durante la noche para dar 220 mg del compuesto del título como un sólido de color blancuzco. [ES MS]  $m/z$  307 ( $\text{MH}^+$ ).

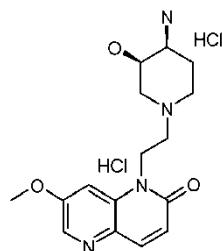
## Intermedio 32



- 10 ((3R,4S)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 26 (200 mg) y [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (173 mg) (véase la síntesis en el documento WO2004 058144, Ejemplo 5(c), éster terc-butílico del ácido cis-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 1), usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 30, para dar 263 mg del compuesto del título. [ES MS]  $m/z$  419 ( $\text{MH}^+$ ).

- 15 Intermedio 33

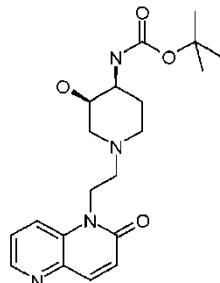


Dihidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 32 (258 mg) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 31 para dar 223 mg del compuesto del título.

- 20 [ES MS]  $m/z$  319 ( $\text{MH}^+$ ).

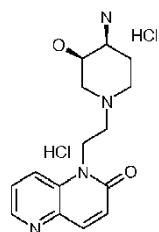
## Intermedio 34



{(3R,4S)-3-hidroxi-1-[2-(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)ethyl]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 5 (639 mg) y [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (173 mg) (véase la síntesis en el documento WO2004 058144, Ejemplo 5(c), éster terc-butílico del ácido cis-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 1), usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 30, para dar 250 mg del compuesto del título.

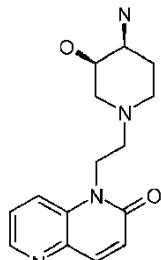
## Intermedio 35



## 10 Dihidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]ethyl}-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 34 (250 mg) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 31 para dar 250 mg del compuesto del título.

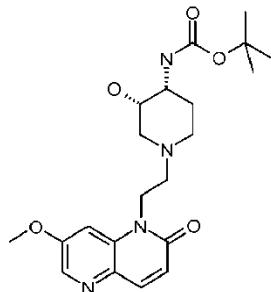
## Intermedio 35b



## 15 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]ethyl}-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución del intermedio 35 en H<sub>2</sub>O se agregó NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta alcanzar pH 9. A continuación, la reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 28 mg de un sólido de color amarillo, cuya RMN <sup>1</sup>H no fue consistente con el producto deseado. Se evaporó la fase acuosa y el residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (base libre) (45 mg). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,66 (bs, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 3H), 2,34 (d, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 5H).

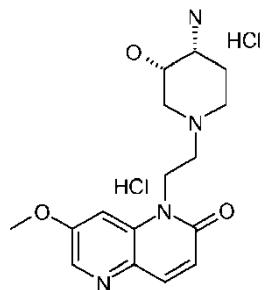
## Intermedio 36



((3S,4R)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Este compuesto se preparó a partir del intermedio 26 (200 mg) y [(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (182 mg) (véase en el documento WO2004 058144, Ejemplo 5(c), la síntesis de éster terc-butílico del ácido cis-(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 2), usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 30 para dar 226 mg del compuesto del título. [ES MS] m/z 419 (MH<sup>+</sup>).

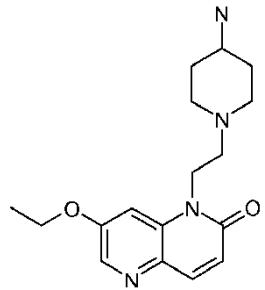
## Intermedio 37



- 10 Dihidrocloruro de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó a partir del intermedio 36 (223 mg) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el intermedio 31 para dar 209 mg del compuesto del título. [ES MS] m/z 319 (MH<sup>+</sup>).

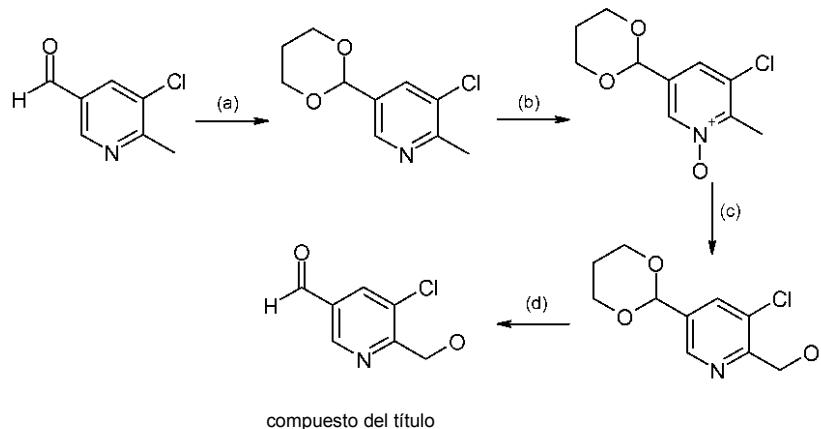
## Intermedio 38



- 15 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-(etiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 1,4-dioxano (2 mL) y EtOH (2 mL) se agregó hidruro sódico (124 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó intermedio 21 (300 mg) y la mezcla se calentó en el horno de microondas a 160°C durante 10 min. Se agregó H<sub>2</sub>O y se acificó con HCl 2N. La fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH al 10%, el pH se ajustó a 11 con NaOH 2N acuoso. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 255 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,25 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,34-4,22 (m, 4H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,21-1,09 (m, 2H). [ES MS] m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

Intermedio 39



5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido.

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

- 5 A una mezcla de 5-cloro-6-metil-3-piridina-carbaldehido (véase la síntesis en el documento WO20006/137485 A1 Ejemplo 256) (250 mg, 1,607 mmol), etilenglicol (179  $\mu$ L, 3,21 mmol) y tolueno (8 mL) se agregó ácido p-toluenosulfónico (5,53 mg, 0,032 mmol) y se calentó la mezcla bajo reflujo, mientras se retiró el agua de forma azeotrópica (Dean-Stark). La evolución se controló por TLC (50% hexano:EtOAc) y HPLC. Se agregaron cantidades adicionales de etilenglicol (180  $\mu$ L) y TsOH (3 mg) y después de 46 h se observó una conversión completa por HPLC.
- 10 Se agregaron  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y EtOAc. La extracción, secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y filtración proporcionaron 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (274,3 mg, 86%) suficientemente pura para ser usada en la etapa siguiente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,46 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,16-4,02 (s, 4H), 2,65 (s, 3H). [ES MS] m/z 200 ( $\text{MH}^+$ ).

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

- 15 A una suspensión de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (271,4 mg, 1,359 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (343 mg, 4,08 mmol) en DCM (3 mL) se agregó m-CPBA (626 mg, 2,72 mmol), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 21 h, la HPLC mostró una conversión completa. Se agregaron DCM y  $\text{NaOH}$  1M. Se extrajo, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y concentró para dar 1-óxido de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (228 mg, 78%) como un aceite de color amarillo pálido suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,33 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,64 (s, 3H). [ES MS] m/z 216 ( $\text{MH}^+$ ).

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

- 25 A una solución de 1-óxido de 3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilpiridina (225 mg, 1,043 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C se agregó anhídrido trifluoroacético (231  $\mu$ L, 1,635 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se observó una conversión completa por HPLC. Se agregó MeOH (0,5 mL, 12,36 mmol) y, después de agitar durante 10 min, se agregaron DCM y solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La extracción, secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y filtración proporcionaron 223,2 mg del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea con el uso de FlashMaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice y mezclas de hexano y EtOAc como eluyentes proporcionaron [3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridinil]metanol (142,7 mg, 63%) como un aceite amarillo.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 4H). [ES MS] m/z 216 ( $\text{MH}^+$ ).

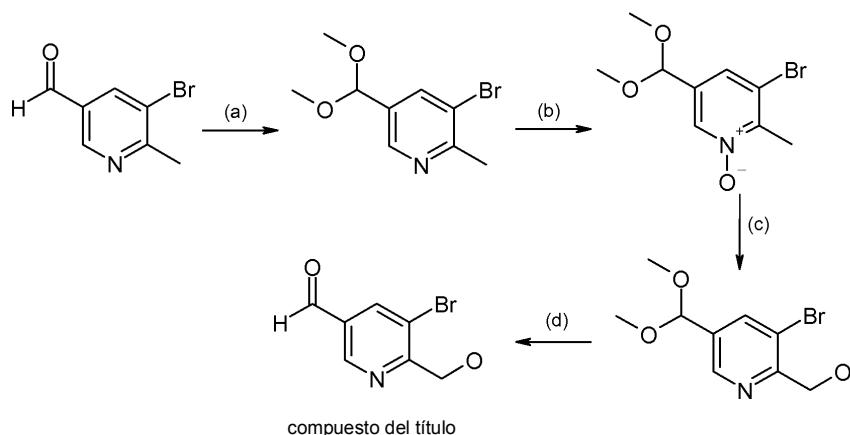
(d) Compuesto del título: 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido

- 35 A una mezcla de [3-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridinil]metanol (142 mg, 0,659 mmol), acetona (7,5 mL) y agua (7,5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido oxálico (415 mg, 3,29 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 2,5 h, la HPLC mostró una conversión completa. Se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con  $\text{NaOH}$  1M, se extrajo con TBME, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y concentró para dar 139 mg del material crudo. La purificación por cromatografía instantánea con el uso de FlashMaster II, un cartucho de 5 g de gel de sílice y de mezclas de DCM y MeOH como eluyentes proporcionaron un producto impuro. Una nueva purificación por cromatografía instantánea manual usando un cartucho de 1 g de gel de sílice y mezclas de hexano y EtOAc como eluyentes proporcionaron 5-

cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido (11,3 mg, 10%) como un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,90 (s, 2H). [ES MS]  $m/z$  172 ( $\text{MH}^+$ ).

Intermedio 40



5 5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido

(a) 5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-metilpiridina

A un tubo sellado, cargado con una solución de 5-bromo-6-metil-3-piridina-carbaldehido (véase la síntesis en el documento PB62797, Intermedio 69) (191 mg, 0,955 mmol) en MeOH (15 mL) se agregaron ortoformiato de trimetilo (1,045 mL, 9,55 mmol) y HCl (solución 4M en 1,4-dioxano, 0,573 mL, 2,292 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h y 30 min. La solución se concentró al vacío y el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y EtOAc. Se extrajo la fase orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite pálido. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando un cartucho de 5 g de gel de sílice Merck, y EtOAc/hexano 1/9 como eluyente para dar 5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-metilpiridina (129,5 mg, 52%) como un aceite de color amarillo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,68 (s, 3H). [ES MS]  $m/z$  246 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) 1-óxido de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-metilpiridina

A una suspensión de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-metilpiridina (129,5 mg, 0,526 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (133 mg, 1,579 mmol) en DCM (5 mL) se agregó m-CPBA (242 mg, 1,052 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión de color blanco resultante se agregaron DCM y NaOH 1N. La fase orgánica se extrajo dos veces, se lavó con NaCl saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y se concentró para dar 1-óxido de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-cloro-2-metilpiridina (118 mg, 81%) como un aceite de color amarillo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,73 (s, 3H). [ES MS]  $m/z$  262 ( $\text{MH}^+$ ).

(c) {5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-piridinil}metanol

25 A una solución de 1-óxido de 5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-metilpiridina (118,2 mg, 0,451 mmol) en EtOAc (3 mL) a 0°C se agregó anhídrido trifluoroacético (0,191 mL, 1,353 mmol) y se calentó la mezcla a 77°C durante 6 h en un tubo sellado, y a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó metanol (0,262 mL, 6,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y, después de agitar durante 20 min, se agregaron DCM y una solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La extracción, secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y la filtración proporcionaron {5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-piridinil}metanol (98 mg, 83%) como un aceite de color pardo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,33 (s, 6H). [ES MS]  $m/z$  262 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) 5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido

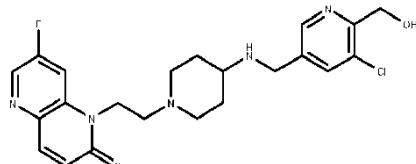
35 Una mezcla de A mixture of {5-[bis(metiloxi)metil]-3-bromo-2-piridinil}metanol (98 mg, 0,374 mmol) y HCl 1N (3,26 mL, 3,26 mmol) en DCM (5 mL) se agitó durante la noche. Se agregaron DCM y una solución 1M de NaOH. La

extracción, secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y filtración proporcionaron 5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehído (70 mg, 87%) como un aceite de color pardo suficientemente puro para ser usado en la etapa siguiente..

RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,57 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,33 (s, 6H). [ES MS]  $m/z$  215 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Preparación de Ejemplos

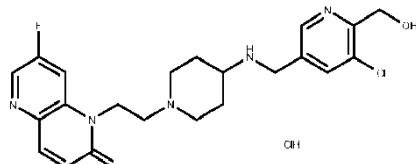
- 5 Ejemplo 1: 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



Una mezcla de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (intermedio 21: 38,9 mg, 0,134 mmol) y 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehído (intermedio 39: 23 mg, 0,134 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 mL) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se agregó triacetoxi borohidruro sódico (85 mg, 0,402 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró el compuesto deseado e imina. Se agregó un exceso de triacetoxi borohidruro sódico (85 mg, 0,401 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La LCMS mostró el compuesto deseado e imina. Se agregó un exceso de triacetoxi borohidruro sódico (85 mg, 0,401 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró el compuesto deseado e imina. Se agregó un exceso de triacetoxi borohidruro sódico (85 mg, 0,401 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS no mostró la presencia de imina y sí mostró el compuesto deseado. Se agregó  $\text{NaHCO}_3$  saturado y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaCl}$  saturado, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea FlashMaster sobre un cartucho de 2 g de gel de sílice, usando DCM/MeOH 95:5 como eluyentes para obtener dos fracciones. La primera consistió en 9 g de un sólido blanco compatible con el compuesto deseado por RMN-H. La segunda fracción constó de 4 mg de un sólido blanco compatible con el compuesto deseado pero no suficientemente puro por RMN-H y LCMS. Esta segunda fracción se desecharon.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,42 (bs, 2H); 7,89 (d, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,33 (t, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,97 (d, 2H); 2,66 (t, 2H); 2,56-2,52 (m, 1H); 2,21 (t, 2H); 1,92 (d, 2H); 1,47-1,40 (m, 2H). [ES MS]  $m/z$  446 ( $\text{MH}^+$ ).

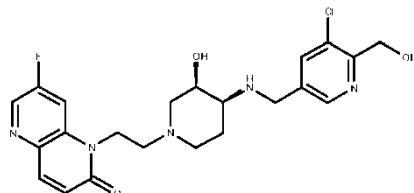
15 Ejemplo 2: Hidrocloruro de 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



20 A una solución de 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Ejemplo 1: 163,2 mg, 0,366 mmol) en diclorometano (2,5 mL) a 0°C se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (0,092 mL, 0,369 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se dispersó en hexano/DCM. Se aisló el sólido precipitado por filtración al vacío y se lavó con DCM y hexano. El sólido obtenido se secó durante la noche a 40°C al vacío para dar hidrocloruro de 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (137 mg, 0,281 mmol, rendimiento de 77%) como un sólido blanco.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,06 (bs, 1H); 8,62-8,57 (m, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 5,31 (t, 1H); 4,64 (d, 2H); 4,36 (bs, 2H); 4,17 (bs, 2H); 3,08-2,97 (m, 3H); 2,60 (bs, 4H); 2,66 (t, 2H); 2,56-2,52 (m, 1H); 2,21 (t, 2H); 1,92 (d, 2H); 1,47-1,40 (m, 2H). [ES MS]  $m/z$  446 ( $\text{MH}^+$ ).

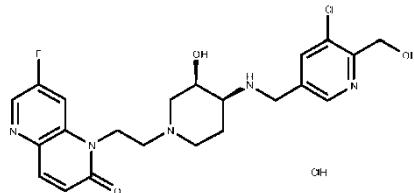
Ejemplo 3: 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



Una mezcla de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (intermedio 31 como base libre: 60 mg, 0,196 mmol) y 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido (intermedio 39: 33,6 mg, 0,196 mmol) en DCE (5 mL) y metanol (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La LCMS mostró el compuesto deseado - Rt 2,16 [M+H]<sup>+</sup> 460 – y material no inicial. Se agregó triacetoxi borohidruro sódico (125 mg, 0,588 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró el compuesto deseado e imina. Se agregó un exceso de triacetoxi borohidruro sódico (62,3 mg, 0,294 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se observó una conversión completa a la amina por LCMS del compuesto deseado Rt 2,02 [M+H]<sup>+</sup> 462. Se extinguíó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando 78,5 mg de material crudo. La purificación por cromatografía instantánea manual, usando un cartucho de 5 g de gel de sílice de Merck y DCM/MeOH 9/1 como eluyentes proporcionó 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (35 mg, 0,072 mmol, rendimiento de 36,8%) como un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,41-8,39 (m, 2H); 7,88 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,60 (bd, 1H); 6,82 (d, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,49-4,39 (m, 1H); 4,24-4,17 (m, 1H); 3,94-3,85 (m, 2H); 3,37-3,33 (m, 1H); 3,15 (bd, 1H); 2,86 (bd, 1H); 2,68-2,65 (m, 3H); 2,36-2,21 (m, 2H); 1,79-1,65 (m, 2H). [ES MS] m/z 462 (MH<sup>+</sup>).

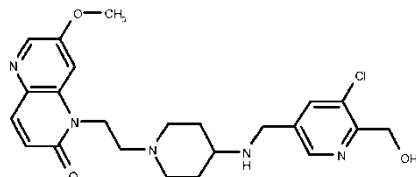
Ejemplo 4: Hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



A una solución de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Ejemplo 3: 19,5 mg, 0,042 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (10,64 μL, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se dispersó en hexano/DCM. El sólido precipitado se aisló por filtración al vacío y se lavó con DCM y hexano. El sólido obtenido se secó durante la noche a 40°C al vacío para dar hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (19,5 mg, 0,039 mmol, rendimiento de 92%) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CD<sub>3</sub>OD): 8,55-8,50 (m, 2H); 8,03-7,98 (m, 3H); 6,88 (d, 1H); 4,93-4,80 (m, 3H); 4,58-4,35 (m, 3H); 4,17-4,05 (m, 3H); 3,24-3,21 (m, 1H); 3,09-2,99 (m, 2H); 2,46-2,30 (m, 2H); 1,93-1,84 (m, 2H). [ES MS] m/z 462 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 5: 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



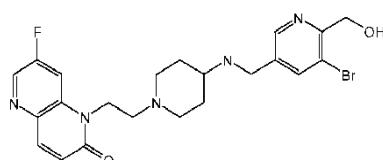
En una mezcla de diclorometano (DCM) (4 mL) y metanol (0,444 mL) se disolvió 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (intermedio 29: 100 mg, 0,331 mmol). Se agregó el aldehído 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehido (intermedio 39: 56,7 mg, 0,331 mmol) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se agregó triacetoxi borohidruro sódico (210 mg, 0,992 mmol) y, después de 2 h, se agregaron 2 eq. más de triacetoxi borohidruro sódico, y la reacción se agitó durante la noche. La LCMS durante la noche mostró todavía la permanencia de imina, por lo que se agregaron 3 eq. más de triacetoxi

borohidruro sódico y, después de 3 h, otros 2 eq. más, y la reacción se dejó reposar durante la noche. La mañana siguiente se agregaron 2 eq. más de triacetoxi borohidruro sódico y la reacción se detuvo después de 3 h. Se retiraron al vacío los elementos volátiles y el producto crudo correspondiente se diluyó con DCM y se lavó varias veces con NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los elementos volátiles se retiraron al vacío.

5 El correspondiente producto crudo se purificó por cromatografía instantánea FlashMaster, 5 g de gel de sílice (Si II, 5 g), eluyentes DCM/MeOH (0-30%) para obtener un sólido que se dejó en el horno durante la noche para dar 45 mg del compuesto final en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,41 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,47-4,29 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,06-2,93 (m, 2H); 2,72-2,61 (m, 2H); 2,59-2,48 (m, 1H); 2,29-2,13 (m, 2H); 1,98-1,85 (m, 2H); 1,59-1,37 (m, 2H). [ES MS] m/z 457 (MH<sup>+</sup>).

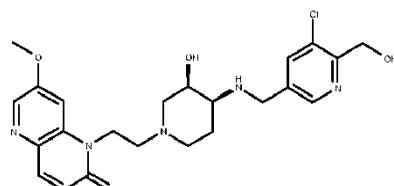
Ejemplo 6: 1-{2-[4-({[5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



15 Una mezcla de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (intermedio 21: 50,9 mg, 0,175 mmol) y 5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehído (intermedio 40: 37,9 mg, 0,175 mmol) en DCE (3 mL) se agitó bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se agregó triacetoxi borohidruro sódico (112 mg, 0,526 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h por la noche. Se agregó NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea FlashMaster sobre un cartucho de 2 g de gel de sílice, empleando como eluyente DCM/MeOH 9/1 para dar 1-{2-[4-({[5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1 H)-ona (21,5 mg, 25%) como un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,42 (d, 2H); 7,90-7,86 (m, 2H); 7,64 (d, 1H); 6,83 (d, 1H); 4,70 (s, 2H); 4,34 (t, 2H); 3,81 (s, 2H); 3,00 (bd, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,55 (bs, 1H); 2,24 (bd, 2H); 1,95-1,84 (m, 2H); 1,49-1,43 (m, 2H). [ES MS] m/z 490 (MH<sup>+</sup>).

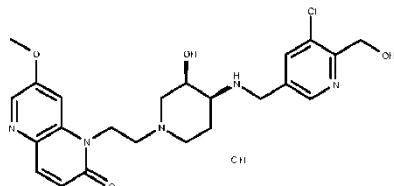
Ejemplo 7: 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



30 Una mezcla de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (intermedio 33 como base libre: 200 mg, 0,628 mmol) y 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridina-carbaldehído (108 mg, 0,628 mmol) en DCE (10 mL) y metanol (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó triacetoxi borohidruro sódico (399 mg, 1,885 mmol). La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 6 h. La LCMS mostró la presencia de imina y el compuesto deseado. Se agregó un exceso de triacetoxi borohidruro sódico (399 mg, 1,885 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se observó una conversión completa en la amina por LCMS. La reacción se extinguío con NaHCO<sub>3</sub> saturada, se extrajo con DCM/MeOH 9/1, se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró, proporcionando 242 mg de material crudo. La purificación por cromatografía instantánea manual, con el uso de un cartucho de 5 g de gel de sílice de Merck, y DCM/MeOH 9/1 como eluyente proporcionó 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (179,8 mg, 0,360 mmol, rendimiento de 57%) como un sólido blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,44 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,77 (s, 2H); 4,56-4,51 (m, 1H); 4,28 (bs, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,96-3,82 (m, 3H); 3,22 (bd, 1H); 2,92 (bd, 1H); 2,77-2,74 (m, 2H); 2,53 (bd, 1H); 2,36 (bd, 1H); 2,27 (bs, 1H); 1,78-1,67 (m, 2H). [ES MS] m/z 474 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 8: Hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.



5 A una solución de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Ejemplo 7 anterior: 179,8 mg, 0,379 mmol) en DCM (2,5 mL) a 0°C se agregó HCl (1M en éter dietílico) (0,417 mL, 0,417 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se dispersó en hexano/DCM. El sólido precipitado se aisló por filtración al vacío y se lavó con DCM y hexano. El sólido obtenido se secó al vacío a 40°C durante la noche para dar hidrocloruro de 1-{2-[(3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (143,7 mg, 0,282 mmol, rendimiento de 74,2%) como un sólido de color blanco.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,04 (bs, 1H); 8,61 (bs, 1H); 8,31 (bs, 1H); 8,13 (bs, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,45 (bs, 1H); 6,68 (d, 1H); 5,30 (bs, 1H); 5,21 (bs, 1H); 4,64 (d, 2H); 4,42 (bs, 2H); 4,17 (bs, 2H); 4,00 (bs, 4H); 3,04 (bs, 3H); 2,66 (bs, 1H); 2,32 (bs, 2H); 1,82 (m, 2H). [ES MS] m/z 474 (MH $^+$ ).

#### Actividad biológica

##### 15 Ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

La medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para cada compuesto analizado se llevó a cabo en placas de microtitulación de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos. Se efectuaron diez diluciones de factor 2 en DMSO puro, comenzando en 400  $\mu\text{M}$ . Se agregaron 5  $\mu\text{L}$  de estas soluciones de medicamento a 95  $\mu\text{L}$  de medio de Middlebrook 7H9. (Líneas A-H, filas 1-10 del diseño de la placa). Como control positivo se utilizó isoniazida; se prepararon 8 diluciones de factor 2 de isoniazida comenzando en 160  $\mu\text{g mL}^{-1}$  y se agregaron 5  $\mu\text{L}$  de esta curva de control a 95  $\mu\text{L}$  de medio de Middlebrook 7H9 (ref. 271310 del catálogo de Difco). (Fila 11, líneas A-H). A la fila 12 (controles de crecimiento y en blanco), se agregaron 5  $\mu\text{L}$  de DMSO puro.

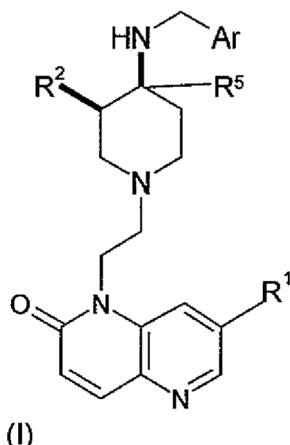
25 El inóculo se estandarizó aproximadamente a  $1 \times 10^7$  ufc/mL y se diluyó 1 a 100 en caldo de Middlebrook 7H9 (enriquecimiento de Middlebrook ADC, un medio de cultivo deshidratado para el crecimiento de especies micobacterianas, disponible en el Catálogo de Becton Dickinson con Referencia 211887) para producir el inóculo final de la cepa H37Rv (ATCC25618). Se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de este inóculo a toda la placa, excepto en los pocillos G-12 y H-12 (controles en blanco). Todas las placas se dispusieron en un recipiente sellado para evitar la desecación de los pocillos periféricos, y se incubaron a 37°C sin agitación durante 6 días. Se preparó una solución de resazurina disolviendo un comprimido de resazurina (Comprimidos de Resazurina para Ensayo de Leche: Ref. 330884Y de WWR International Ltd.) en 30 mL de PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril. Se agregaron 25  $\mu\text{L}$  de esta solución a cada pocillo. Se midió la fluorescencia (Spectramax M5, Molecular Devices, Excitación 530 nm, Emisión 590 nm) después de 48 horas para determinar el valor de CIM.

##### 30 Resultados del Ensayo de Inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

35 En el ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv se estudiaron los Ejemplos 1 a 6. Todos estos ejemplos mostraron un valor de CIM de 0,3  $\mu\text{g/mL}$  o menor.

## REIVINDICACIONES

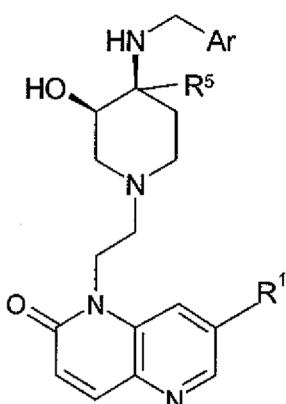
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



representación de la estereoquímica relativa

en donde, en la fórmula (I):

- 5 R<sup>1</sup> significa hidrógeno, halo o alcoxi-C<sub>1-3</sub>;
- R<sup>2</sup> significa hidrógeno o hidroxi;
- Ar significa un grupo seleccionado de: fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo;
- en donde
- 10 Ar está sustituido con un primer sustituyente R<sup>3</sup>, en el que R<sup>3</sup> significa hidroxialquilo C<sub>1-5</sub>;
- Ar está opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente R<sup>4</sup> seleccionado de halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, nitro y alcoxi C<sub>1-3</sub>;
- y si R<sup>2</sup> es hidrógeno, entonces R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y si R<sup>2</sup> es hidroxilo, entonces R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 15 2. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, caracterizado por que Ar es piridinilo.
3. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, caracterizado por que Ar es un sustituyente 3-piridinilo y el sustituyente R<sup>3</sup> hidroxialquilo C<sub>1-5</sub> está en posición 6 en relación con el nitrógeno del anillo.
- 20 4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el sustituyente R<sup>3</sup> hidroxialquilo C<sub>1-5</sub> es hidroximetilo.
5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que está presente el sustituyente R<sup>4</sup> y es halo.
6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado por que Ar es 5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinilo.
- 25 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, caracterizado por que R<sup>2</sup> significa hidroxi y la estereoquímica absoluta del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es:



representación de la estereoquímica absoluta

8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, seleccionado de:

1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

5 Hidrocloruro de 1-{2-[4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

1-{2-[4-((3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

10 Hidrocloruro de 1-{2-[4-((3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

1-{2-[4-({[5-cloro-B-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

1-{2-[4-({[5-bromo-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-1-piperidinil]etil}-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona;

1-{2-[4-((3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona; e

15 Hidrocloruro de 1-{2-[4-((3R,4S)-4-({[5-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]metil}amino)-3-hidroxi-1-piperidinil]etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

9. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, y b) uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

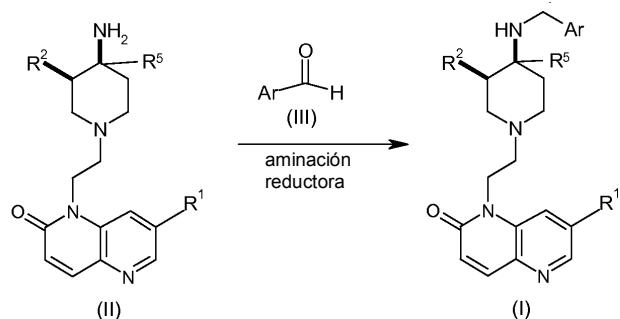
20 10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para ser usado en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para ser usado en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.

25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para ser usada en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en el ser humano.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, y uno o múltiples vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para ser usada en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en particular en el ser humano.

35 14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, por la reacción entre un compuesto de fórmula (II), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido para la fórmula (I), o una sal de ácido de un compuesto de fórmula (II) tal como una sal de hidrocloruro, y un aldehído de fórmula (III), en el que Ar es como se ha definido para la fórmula (I) según el esquema siguiente:



- 5 15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> y Ar son como se han definido para la fórmula (I) y R<sup>2</sup> es hidrógeno, por una reacción entre un compuesto de fórmula (II), en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido para la fórmula (I) y R<sup>2</sup> es hidrógeno, y un agente alquilante de fórmula (IV) en la que hal es un sustituyente halo, según el esquema siguiente:

