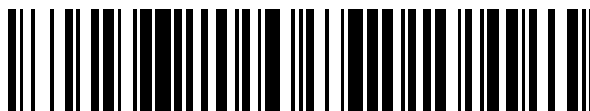


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 596 369**

51) Int. Cl.:

C07D 491/14 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2012 PCT/EP2012/060953**

87) Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12171860**

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 12728438 (8)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2721034**

54) Título: **Antibióticos N-heterotricíclicos**

30) Prioridad:

17.06.2011 EP 11170372

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

09.01.2017

73) Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH**

72) Inventor/es:

**GAUCHER, BÉRANGÈRE;
DANEL, FRANCK HUBERT;
XIE, TONG y
XU, LIN**

74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 596 369 T3

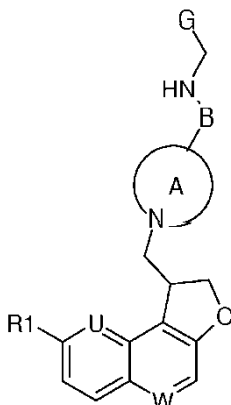
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Antibióticos N-heterotricíclicos

5 La presente invención se refiere a compuestos antibacterianos de una novedosa estructura química tricíclica, procesos para su fabricación y describe su uso como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

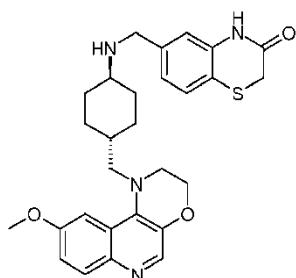
10 Se han descrito varias categorías de derivados tricíclico que muestran actividad antimicrobiana. Dichos compuestos pueden ser útiles como antibióticos para el tratamiento de infecciones microbianas. El documento WO2009/128019 describe compuestos antibióticos que tienen una estructura química tricíclica de fórmula:



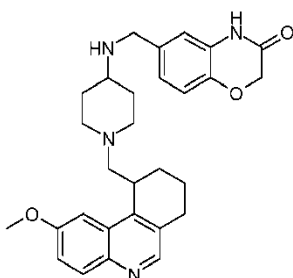
en la que

15 U y W representan nitrógeno o CH (no)sustituido;
 R1 es alcoxi, halógeno o CN;
 el anillo A representa pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,3-diilo o morfolin-2,4-diilo;
 B es -CH₂-; y
 G es un sistema de anillo heterocíclico bicíclico.

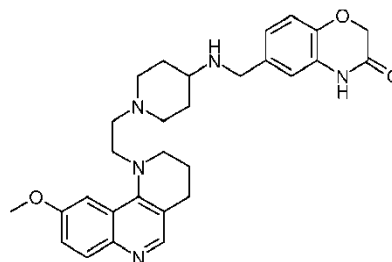
20 Otros ejemplos de compuestos antibióticos tricíclicos se describen en los documentos WO2009/125808 y WO2009/125809, por ejemplo:



Ejemplo 7
WO2009/125808



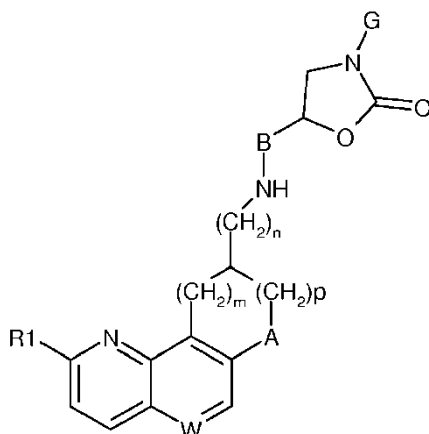
Ejemplo 19
WO2009/125808



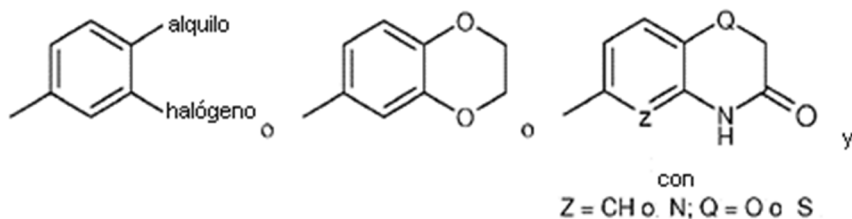
Ejemplo 37
WO2009/125809

25

El documento WO2010/015985 describe compuestos antibióticos con la estructura general:



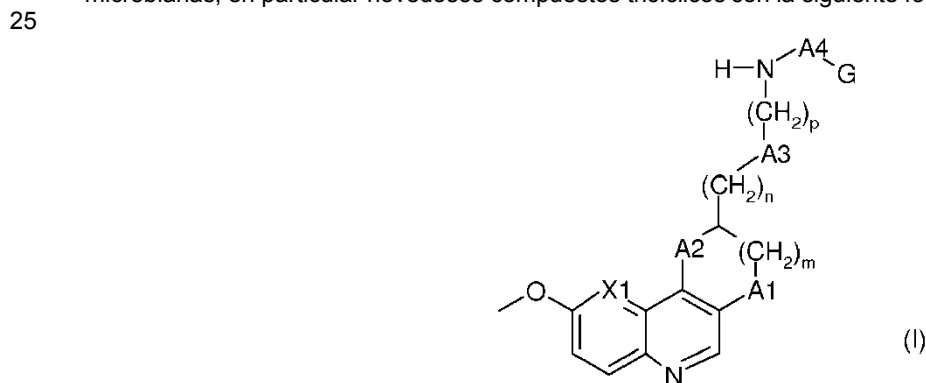
5 en la que
 R1 es alcoxi o halógeno,
 W es CH o N,
 A es -O- o -NH-,
 B es -(C=O)- o -(CH₂)_q;
 G representa grupos arilo o heteroarilo específicos, concretamente



m es 0 o 1, n es 1 o 2, p es 0 o 1 y q es 1 o 2.

15 Como se sabe en líneas generales, la resistencia antimicrobiana contra antibacterianos actualmente disponibles está aumentando drásticamente. Incluso han surgido cepas resistentes a múltiples fármacos de bacterias Gram-negativas (especies *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Salmonella*) y organismos Gram-positivos (especies *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*) y se están convirtiendo en un problema grave de salud pública. La cantidad de pacientes con infecciones para las que no existen terapias antibacterianas eficaces aumenta de forma constante. Esta creciente resistencia de bacterias patogénicas contra agentes antibacterianos conocidos, incluyendo resistencias múltiples, necesita una investigación continua para novedosas sustancias antibacterianas, en particular compuestos con novedosas características estructurales.

20 La presente invención proporciona dichos novedosos compuestos, útiles para el tratamiento de infecciones microbianas, en particular novedosos compuestos tricíclicos con la siguiente fórmula general I



30 en la que
 A1 representa -O-, -S- o -CH₂-;
 A2 representa -CH₂- o -O-;
 A3 representa cicloalquileo C₃-C₈; heterociclodiólo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno u oxígeno, estando el grupo A3 sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes estando seleccionado cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o

yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano, NO₂, alcoxycarbonilo C₁-C₄, morfolinocarbonilo y hidroxialquilo C₁-C₄;

A4 representa -C(=O)-;

G representa un grupo arilo o heteroarilo al que pueden condensarse anillos cicloalcano y/o heterocicloalcano adicionales, donde los grupos arilo contienen uno o más anillos y de 6 a 14 átomos de carbono, los grupos heteroarilo contienen uno o más anillos y de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, los grupos cicloalcano son grupos cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen uno o más anillos y de 3 a 14 átomos de carbono y los grupos heterocicloalcano son grupos cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen uno o más anillos y de 3 a 14 átomos de carbono, donde uno o más átomos de carbono en el anillo están remplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y dichos grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes estando seleccionado cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, SH, NH₂, ciano y NO₂ y en caso de grupos heteroarilo además grupos heteroarilo sin sustituir y dichos grupos cicloalcano o heterocicloalcano están sustituidos por uno o más sustituyentes estando seleccionado cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH ciano y NO₂;

X1 representa un átomo de nitrógeno o CR1;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

m es 0 o 1;

n es 1; el grupo -(CH₂)_n- está sin sustituir; y

p es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo, entre otros, bacterias y micobacterias Gram-positivas y Gram-negativas aeróbicas y anaeróbicas.

Los compuestos de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también incluyen enantiómeros y diaestereoisómeros de dichos compuestos o sales. Además, en el contexto de los compuestos de la invención, se entiende que la expresión "compuesto (s) o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos" incluye también hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula I y sus sales.

Los compuestos de la invención muestran potente actividad antibacteriana contra bacterias patogénicas, en particular contra al menos una de las siguientes bacterias patogénicas Gram-positivas y Gram-negativas como estafilococos, estreptococos, enterococos, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* o *Acinetobacter baumannii*.

Los compuestos ejemplificados en esta solicitud muestran una concentración inhibidora mínima (MIC) (mg/l) de menos de o igual a 8 mg/l contra al menos uno de los siguientes microorganismos: *Acinetobacter baumannii*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus faecium*.

La expresión "alquilo C₁-C₄" se refiere a grupos hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono respectivamente como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo. En expresiones combinadas como, por ejemplo, alquil C₁-C₄-oxi, mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, que la expresión "alquilo C₁-C₄" se entiende en el mismo sentido. Para los propósitos de la presente invención los grupos alquilo también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, carboxi, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano o NO₂, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, fenoxi, heterociclilo C₅-C₆ o similares.

La expresión "alquileo C₁-C₄" se refiere a grupos hidrocarburo divalentes saturados, de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metileno, etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,4-butileno y similares.

La expresión "cicloalquileo C₃-C₈" preferiblemente se refiere a un grupo cíclico bivalentes, saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, grupos cíclicos que tienen uno, dos o más dobles enlaces, tales como un grupo cicloalquilenilo), que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, especialmente 3, 4, 5, 6 o 7, preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. En este documento, se entiende que "cicloalquileo" incluye grupos aromáticos. La expresión cicloalquileo C₃-C₈ se refiere además a grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino o por OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano o NO₂, por tanto, por ejemplo, a restos bivalentes de cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexanona o ciclopentanona. Ejemplos específicos adicionales de grupos cicloalquileo son ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclopentenileno, ciclohexadienileno.

La expresión "heterociclodiiilo" como se usa en este documento preferiblemente se refiere a un grupo cíclico saturado o insaturado bivalente de 4 a 8 miembros como se ha definido anteriormente en relación con la definición de cicloalquileo (incluyendo grupos heteroaromáticos divalentes como, por ejemplo, pirazoldiilo), en que uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono en el anillo se han remplazado cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno o nitrógeno, preferiblemente por un átomo de nitrógeno. La expresión heterociclodiiilo preferiblemente se refiere además a grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino o por OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano o NO₂. Ejemplos son piperidindiilo, piperazindiilo, morfolindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, tetrahidropirandiilo, tetrahydrofuranodiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo. Se prefieren grupos heterociclodiiilo saturado de 4 a 6 miembros en que uno o dos átomos de carbono en el anillo se han remplazado por un átomo de oxígeno o preferiblemente nitrógeno.

La expresión "arilo", como se usa en este documento preferiblemente se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos y de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono en el anillo. La expresión arilo se refiere, además, a dichos grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por alquilo, átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alcoxi, mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, NH₂, ciano o NO₂. Ejemplos son fenilo, 4-metil-fenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilino, 3-nitro-fenilo o 4-hidroxifenilo.

La expresión "heteroarilo", como se usa en este documento preferiblemente se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos y de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 10 (especialmente 5, 6, 8, 9 o 10) átomos en el anillo, y contiene uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos de oxígeno o nitrógeno o azufre en el anillo. La expresión heteroarilo se refiere, además, a grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, SH, NH₂, ciano, NO₂ o heteroarilo sin sustituir. Ejemplos son grupos piridilo, imidazolilo, tiofenilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, pirazolilo e isoquinolinilo.

Se pueden consensar anillos adicionales a los grupos arilo y heteroarilo definidos anteriormente, en particular grupos adicionales cicloalcano y/o en particular heterocicloalcano.

Para los propósitos de esta invención el término "cicloalcano" preferiblemente se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o más, por ejemplo, uno o dos anillos y de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de 3 a 10, mucho más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. El término cicloalcano se refiere, además, a dichos grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di(alquil C₁-C₄)amino o por OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano o NO₂, por tanto, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona o ciclopentanona. Ejemplos específicos adicionales de grupos cicloalcano son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexadieno. La expresión "heterocicloalcano", como se usa en este documento preferiblemente se refiere a grupos cicloalcano definidos anteriormente en que uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de carbono en el anillo se han remplazado cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno o nitrógeno o azufre. Un grupo heterocicloalcano tiene preferiblemente 1 o 2 anillos que contienen de 3 a 10, mucho más preferiblemente 5 o 6 átomos en el anillo. La expresión heterocicloalcano se refiere, además, a grupos en que uno o más átomos de hidrógeno se han remplazado cada uno independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di(alquil C₁-C₄)amino o por OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano o NO₂. Ejemplos son piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, tiomorfolina, tetrahidrotiofeno, [1,4]dioxano, tetrahidropirano, tetrahydrofurano o pirazolina y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos, como, por ejemplo, morfolin-3-ona o tiomorfolin-3-ona. La expresión halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden contener uno, dos o más centros de quiralidad. La presente invención, por lo tanto, incluye todos los enantiómeros puros, así como todos los diaestereoisómeros puros y también mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla. La presente invención, además, también incluye todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula general I y mezclas de los mismos. La presente invención, además, incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I.

Se prefieren compuestos de fórmula I, en la que X1 representa un átomo de nitrógeno o -CH- o -CF-, más preferiblemente, un átomo de nitrógeno o un grupo CH.

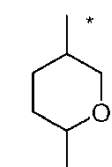
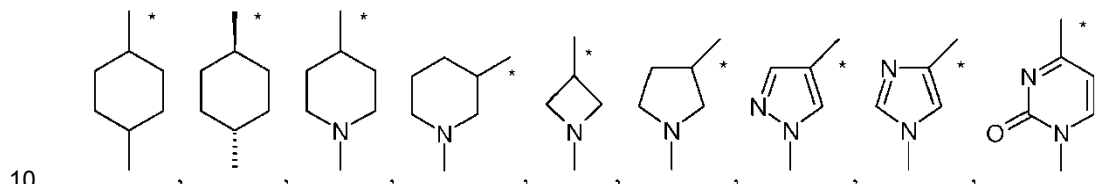
En la fórmula I, A1 preferiblemente representa -S- o, incluso más preferiblemente -O-.

A2 es preferiblemente -CH₂-.

Otro grupo preferido de los compuestos de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que A3 representa un grupo seleccionado de cicloalquileno C₅-C₆, en particular ciclohexileno, y heterociclodiiolo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno u oxígeno como heteroátomos, en particular uno o dos átomos de nitrógeno.

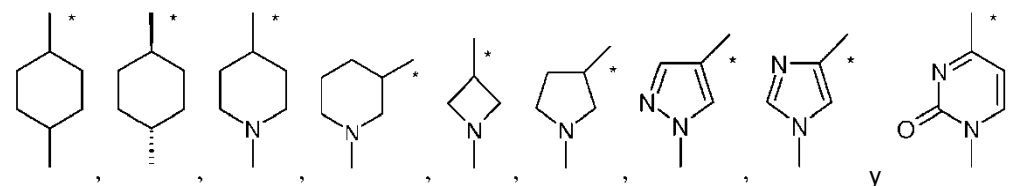
5 Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula I en la que

A3 se selecciona de:

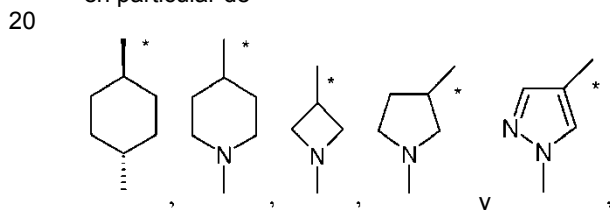


15 en los que * indica el enlace al grupo (CH₂)_p en la fórmula I.

Más preferiblemente A3 se selecciona de



en particular de

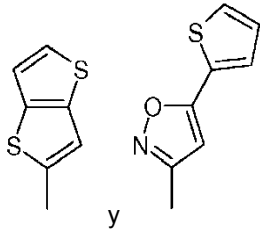
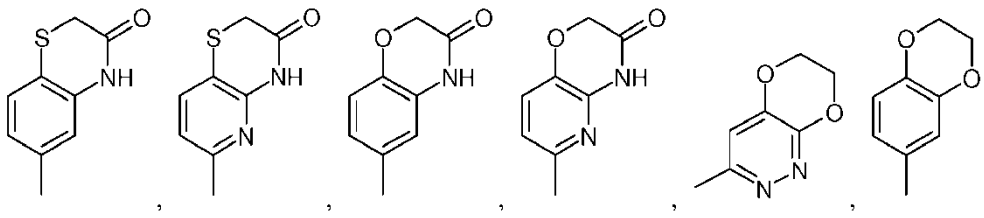


en los que * indica el enlace al grupo (CH₂)_p en la fórmula I.

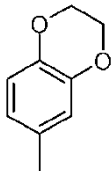
30 A3 puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para grupos cicloalquileno C₃-C₈ o heterociclodiiolo. Otros sustituyentes específicos de A3 incluyen alcóxicarbonilo C₁-C₄, morfolinocarbonilo e hidroxialquilo C₁-C₄ como hidroximetilo. De forma particularmente preferida, A3 está sin sustituir.

35 El grupo G en la fórmula I representa preferiblemente un grupo arilo C₆-C₁₀ que está sin sustituir o sustituido adicionalmente por uno o más átomos de halógeno, en particular cloro o flúoro, y/o grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificados que puede estar sustituidos además opcionalmente por flúoro, como, por ejemplo, trifluorometilo; o un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sin sustituir o sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular cloro o flúoro, y/o grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificados que puede estar opcionalmente además sustituidos por flúoro, como, por ejemplo, trifluorometilo, o por un grupo heteroarilo sin sustituir de 5 o 6 miembros, al que el grupo fenilo o grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente además pueden condensarse un anillo benceno o un anillo heteroareno de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir o sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular cloro o flúoro, y/o grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificados que pueden estar sustituidos opcionalmente además por flúoro, como, por ejemplo, trifluorometilo, o un anillos heterocicloalcano, que comprende seis átomos en el anillo y heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno y opcionalmente a grupo =O como sustituyente.

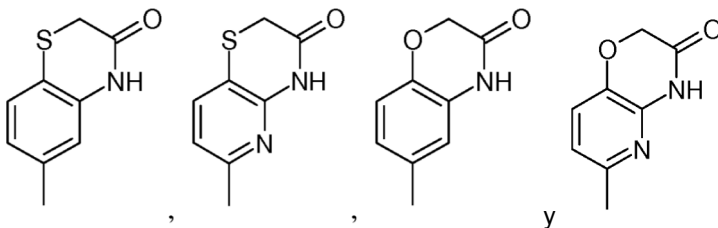
Son preferidos como grupo G, por ejemplo, los siguientes grupos:



5 incluso más preferidos son



10 y especialmente

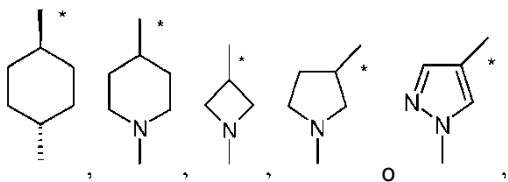


15 Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula I, en la que el grupo -(CH₂)_n- está sin sustituir.

Los compuestos de fórmula I, en la que m es 1 y p es 0 son un grupo preferido adicional más de los compuestos de la presente invención.

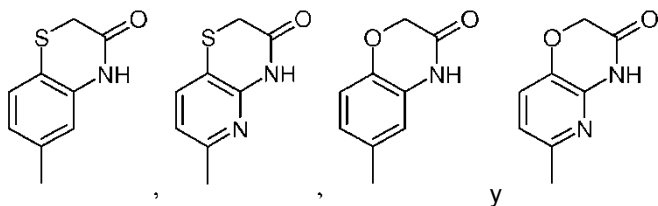
20 Son particularmente preferidos, por ejemplo, los compuestos de fórmula I que tienen 2 o más, preferiblemente todas, las siguientes características en combinación:

- 25 (a) X1 es un átomo de nitrógeno o -CH-;
 (b) A1 es -O-;
 (c) A2 es -CH₂-;
 (d) A3 es



30 en los que
 * indica el enlace al grupo (CH₂)_p en la fórmula I;

- (e) A3 está sin sustituir; y/o
 (f) G se selecciona de un grupo de fórmula:



5 Son particularmente preferidas combinaciones de una o más de las características mencionadas anteriormente, cuando m es 1, especialmente cuando además p es 0.

Un ejemplo preferido específico de estas combinaciones de características son aquellas donde X1 en la fórmula I es, además, nitrógeno. Otro ejemplo preferido son dichas combinaciones donde X1 es CH.

10 Las preferencias mencionadas anteriormente pueden combinarse también, por supuesto, de cualquier modo posible y todas estas combinaciones binarias o múltiples se consideran realizaciones específicas de la presente invención, incluso si no se mencionan específicamente.

15 Los efectos secundarios cardiovasculares son un problema frecuentemente encontrado en el desarrollo de fármacos y también para fármacos comercializados. En muchos casos, estos efectos se deben a una prolongación inducida por el compuesto del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), que está asociado con arritmia potencialmente mortal o "torsades de pointes". Varios agentes anti-infecciosos como macrólidos, cetólidos y fluoroquinolonas se han asociado con prolongación de QT.

20 El intervalo QT es una medida de la duración de la despolarización y repolarización ventricular, que implica varios canales y transportadores de iones de membrana. En muchos casos, la inhibición del rectificador retardado de la corriente de K^+ (IKr), que implica el canal de potasio del gen humano relacionado con éter-a-go-go (hERG), se ha ligado a la prolongación de QT inducida por fármaco. La inhibición del canal hERG se usa, por lo tanto, para predecir el riesgo de prolongación de QT inducida por el compuesto. Los compuestos de fórmula I tienen propiedades favorables de inhibición del canal hERG.

25 Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metano-sulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico. Ejemplos adicionales de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son sales de metales alcalinos y metales alcalino-térreos tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, sales de amonio o sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, sales de metilamina, dimetilamina, trietilamina, piperidina, etilendiamina, lisina, hidróxido de colina, meglumina, morfolina o arginina.

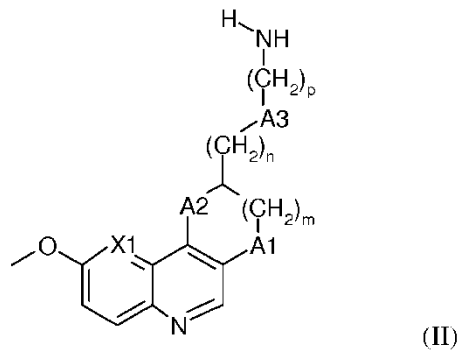
35 Los compuestos de fórmula I también pueden solvataarse, especialmente hidratarse. La solvatación e hidratación puede tener lugar, por ejemplo, durante el proceso de preparación. Se consideran que los compuestos de acuerdo con la invención, por lo tanto, incluyen hidratos y solvatos.

40 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, sales, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse, por ejemplo, por uno de los procesos (a), (b), (c), (d) o (e) descritos a continuación; seguido, si fuera necesario, por:

45 retirada de cualquier grupo protector;
formación de una sal farmacéuticamente aceptable; o
formación de un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

Proceso (a):

50 En esta variante del proceso se prepara un compuesto de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula III

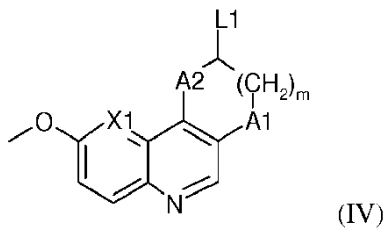


- 5 en cuyas fórmulas
 X1, R2, A1, A2, A3, G, m, n y p son como se han definido anteriormente para la fórmula I, y
 L0 se selecciona de -COOH y -COCl.
- 10 En ciertos casos, L0 puede requerir activación apropiada para permitir la reacción de compuestos de las fórmulas II
 y III como se describe en mayor detalle a continuación.

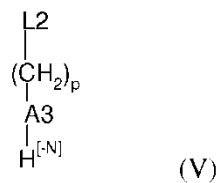
Proceso (b):

- 15 Esta variante del proceso también puede usarse para la fabricación de compuestos de fórmula I definidos
 anteriormente.

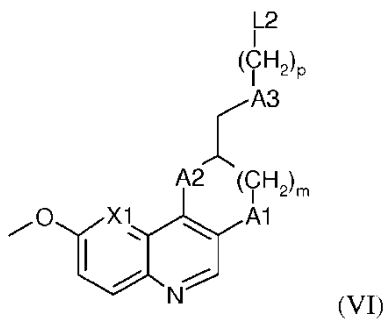
En este proceso un compuesto de fórmula IV



- 20 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



- 25 para generar un compuesto de fórmula VI

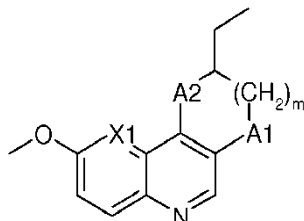


- 30 en cuyas fórmulas
 X1, A1, A2, m y p son como en la fórmula I,
 L1 se selecciona de -CH₂Y o -CHO,

Y es un grupo saliente como mesilato, tosilato, triflato o halógeno,

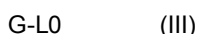
A3 es un grupo heterociclodiiilo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno u oxígeno, siendo al menos uno de dichos heteroátomos un átomo de nitrógeno con el que el grupo A3 se une al resto

5



10 mediante un átomo de nitrógeno del anillo de A3 y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano, NO₂, alcóxicarbonilo C₁-C₄, morfolinocarbonilo e hidroxialquilo C₁-C₄, H^[N] en la fórmula V representa un átomo de hidrógeno unido a dicho átomo de nitrógeno del anillo de A3, y L2 es nitro o N(H)E.

15 Cuando L2 es nitro, dicho grupo nitro se reduce a un grupo amino y el derivado amino obtenido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



20 en la que G, y L0 son como se han definido anteriormente para el proceso (a).

Cuando L2 es N(H)E, entonces

E es -A4-G (siendo A4 y G como se define en la fórmula I) o un grupo protector de amino PG1, tal como aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo o bencilo.

25

Cuando E es un grupo protector de amino, dicho grupo protector se retira y el intermedio desprotegido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



30

en la que G, y L0 son como se han definido anteriormente.

De nuevo L0 puede requerir, en ciertos casos, activación apropiada para permitir la conexión del intermedio desprotegido y el compuesto de fórmula III.

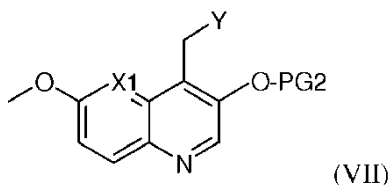
35

Proceso (c):

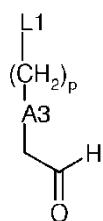
Esta variante del proceso puede usarse para la fabricación de compuestos de fórmula I como se define anteriormente, en la que A1 es -O-, A2 es -CH₂- y m es 0.

40

En este proceso un compuesto de fórmula VII

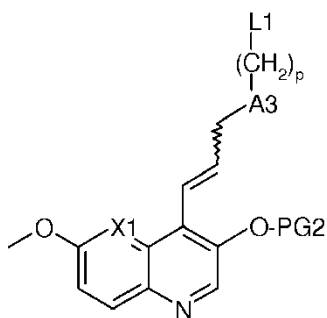


45 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



(VIII)

para generar un compuesto de fórmula IX



(IX)

5

en cuyas fórmulas

X1, A3 y p son como en la fórmula I,

L1 es nitro o N(H)E,

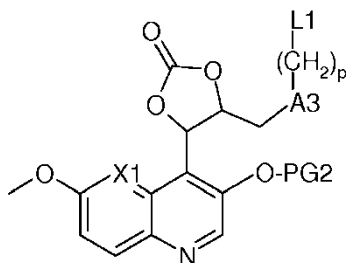
10 E es un grupo protector de amino PG1 o un grupo de fórmula -A4-G, en la que

A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I,

Y es una sal fosfonio o un fosfonato,

PG2 es un grupo protector de fenol (tal como bencilo, alilo, tetrahidropiranilo, *terc*-butil dimetilsililo).

15 El compuesto de fórmula IX se convierte adicionalmente en un compuesto de fórmula XI

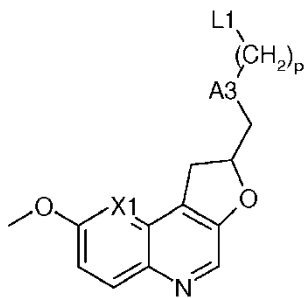


(XI)

20

en la que X1, PG2, A3, L1 y p son como se han definido anteriormente.

Dicho compuesto de fórmula XI después se transforma y se cicla para generar un compuesto de fórmula XIII



(XIII)

25 en la que X1, A3, L1 y p son como se han definido anteriormente.

El compuesto de fórmula XIII finalmente se transforma y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

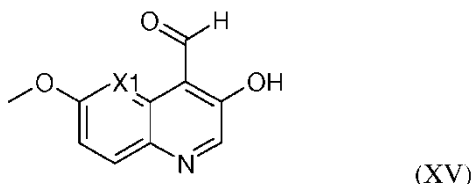
G-L0 (III)

en la que G, y L0 son como se han definido anteriormente para generar el compuesto de fórmula I siguiendo los procedimientos descritos en el proceso (b).

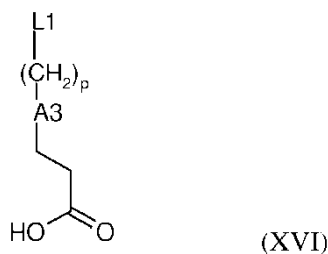
5 Proceso (d):

Esta variante del proceso puede usarse para la fabricación de compuestos de fórmula I como se define anteriormente, en la que A1 es -O-, A2 es -CH₂- y m es 1.

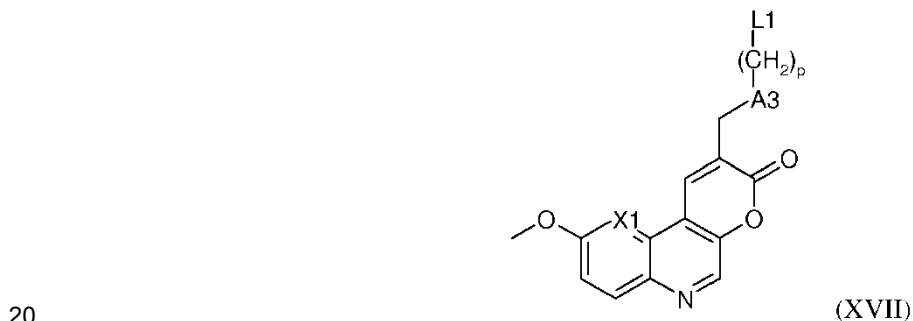
10 En este proceso un compuesto de fórmula XV



15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVI

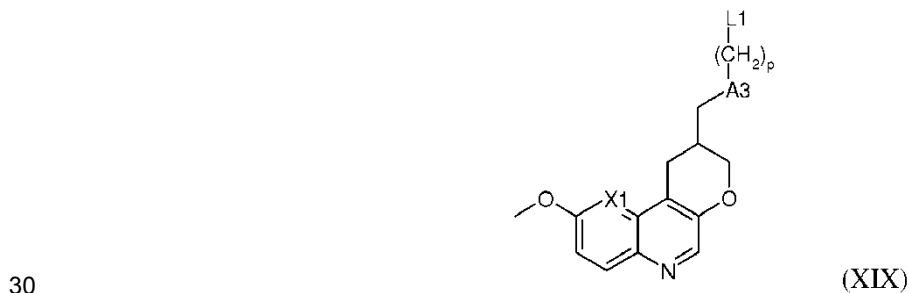


para generar un compuesto de fórmula XVII



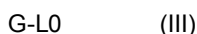
20 en cuyas fórmulas
 X1, A3 y p son como en la fórmula I,
 L1 es nitro o N(H)E,
 25 E es un grupo protector de amino PG1 o un grupo de fórmula -A4-G, en la que
 A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I.

El compuesto de fórmula XVII se reduce adicionalmente y se cicla para generar un compuesto de fórmula XIX



30 en la que X1, A3, L1 y p son como se han definido anteriormente.

El compuesto de fórmula XIX finalmente se transforma y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



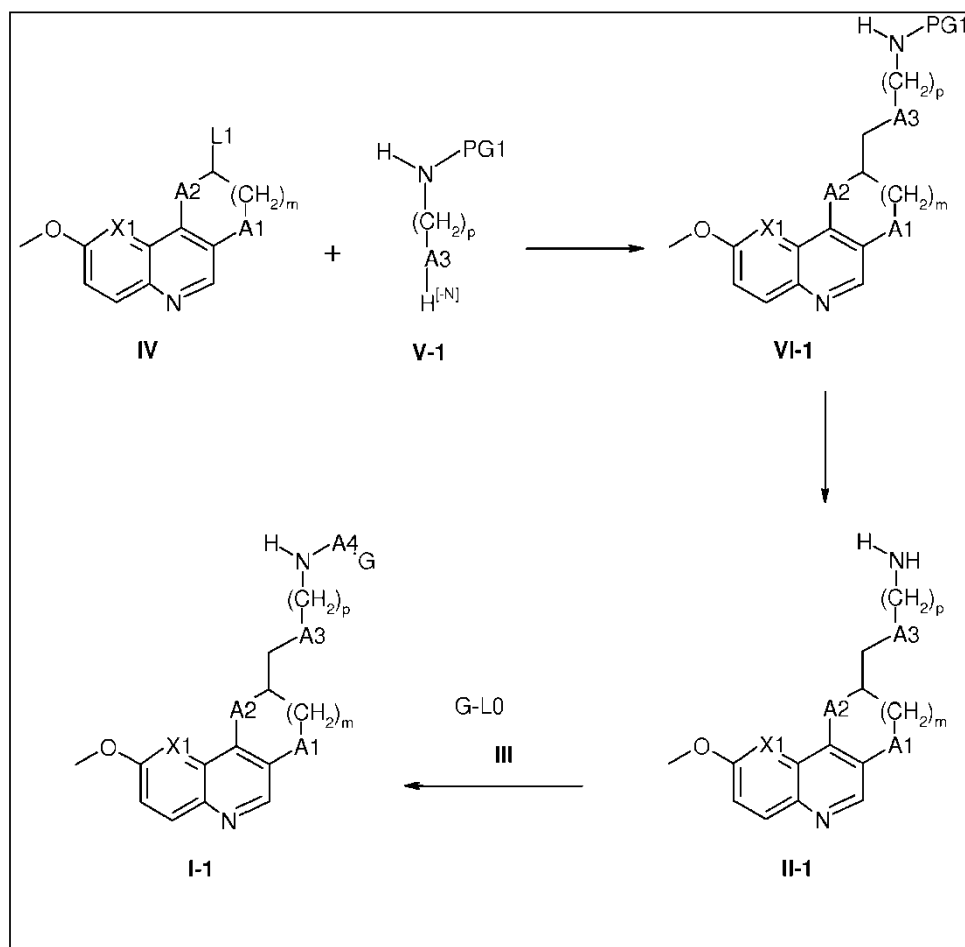
5 en la que G, y L0 son como se han definido anteriormente para generar el compuesto de fórmula I siguiendo los procedimientos descritos en el proceso (b).

10 Los materiales de partida necesarios para los métodos sintéticos descritos en este documento, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse por procedimientos que se describen en la bibliografía científica, o podrían prepararse a partir de compuestos disponibles en el mercado usando adaptaciones de procesos presentados en la bibliografía científica. Se remite al lector también a *Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, de J. March y M. Smith, publicado por John Wiley & Sons, 2001, para directrices generales sobre condiciones de reacción y reactivos.

15 Además, en algunas de las reacciones mencionadas en este documento, puede ser necesario o deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica convencional (para una ilustración, véase *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999).

20 Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, o pueden retirarse durante la posterior etapa de reacción o tratamiento.

25 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse como se resumen en los esquemas 1 a 4.



Esquema 1

30 En el esquema 1, PG1 es un grupo protector de amino (tal como aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Z), 9-fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o bencilo (Bn)) y los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos previamente.

Los compuestos de fórmula V-1 habitualmente se obtienen haciendo reaccionar la correspondiente amina libre con alilo, bencilo o cloroformiato de fluorenilmetilo o con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o imidazol. También pueden protegerse como derivados de N-bencilo por reacción con bromuro de bencilo o cloruro en presencia de una base tal como carbonato sódico o trietilamina. Como alternativa, los derivados de N-bencilo pueden obtenerse a través de aminación reductora en presencia de benzaldehído. Se han descrito estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de amino en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999.

Cuando L1 es -CH₂Y donde Y es un grupo saliente como mesilato, tosilato, triflato o halógeno, la reacción entre compuestos de fórmula IV y aminas de fórmula V-1 para generar compuestos de fórmula VI-1 se realiza a una temperatura entre -20°C y 100°C en un disolvente aprótico seco como diclorometano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano sin o con una base inorgánica tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La formación del compuesto de mesilato, tosilato o triflato puede conseguirse haciendo reaccionar el correspondiente alcohol con cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico, respectivamente, en presencia de una base tal como trietilamina o similares en un disolvente aprótico seco tal como piridina, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano entre -30°C y 80°C.

Cuando L1 es -CHO, la aminación reductora entre aldehídos de fórmula IV y aminas de fórmula V-1 para generar compuestos de fórmula VI-1 se realiza en un sistema disolvente que permite la retirada del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo de disolvente-agua o presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, sulfato de magnesio o sulfato sódico). Dicho disolvente es típicamente tolueno, *n*-hexano, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano o mezcla de disolventes tales como metanol-1,2-dicloroetano. La reacción puede catalizarse por trazas de ácido (habitualmente ácido acético). El intermedio imina se reduce posterior o simultáneamente con un agente reductor adecuado (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico; R.O. y M.K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 8, pág. 25-78) o a través de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono activado. La reacción se realiza habitualmente entre -10°C y 110°C, preferiblemente entre 0°C y 60°C. La reacción también puede realizarse en un recipiente. También puede realizarse en disolventes próticos tales como metanol o agua en presencia de un complejo de picolina-borano (Tetrahedron, 2004, 60, 7899).

La retirada del grupo protector PG1 en compuestos de fórmula VI-1 se realiza en condiciones convencionales para generar compuestos de fórmula II-1. Por ejemplo, los grupos bencilo y benciloxicarbonilo se retiran por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio o hidróxido de paladio sobre carbono activado). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas tales como ácido clorhídrico en un disolvente orgánico tal como metanol, dioxano o acetato de etilo, o ácido trifluoroacético neto o diluido en un disolvente tal como diclorometano. El grupo Alloc se retira en presencia de una sal de paladio tal como acetato de paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y un eliminador de cationes alilo tal como morfolina, pirrolidina, dimedona o tributilestannano entre 0°C y 70°C en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El grupo Fmoc se retira en condiciones básicas suaves tales como morfolina o piperidina diluida en *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo. Se han descrito métodos generales adicionales para retirar grupos protectores de amina en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999.

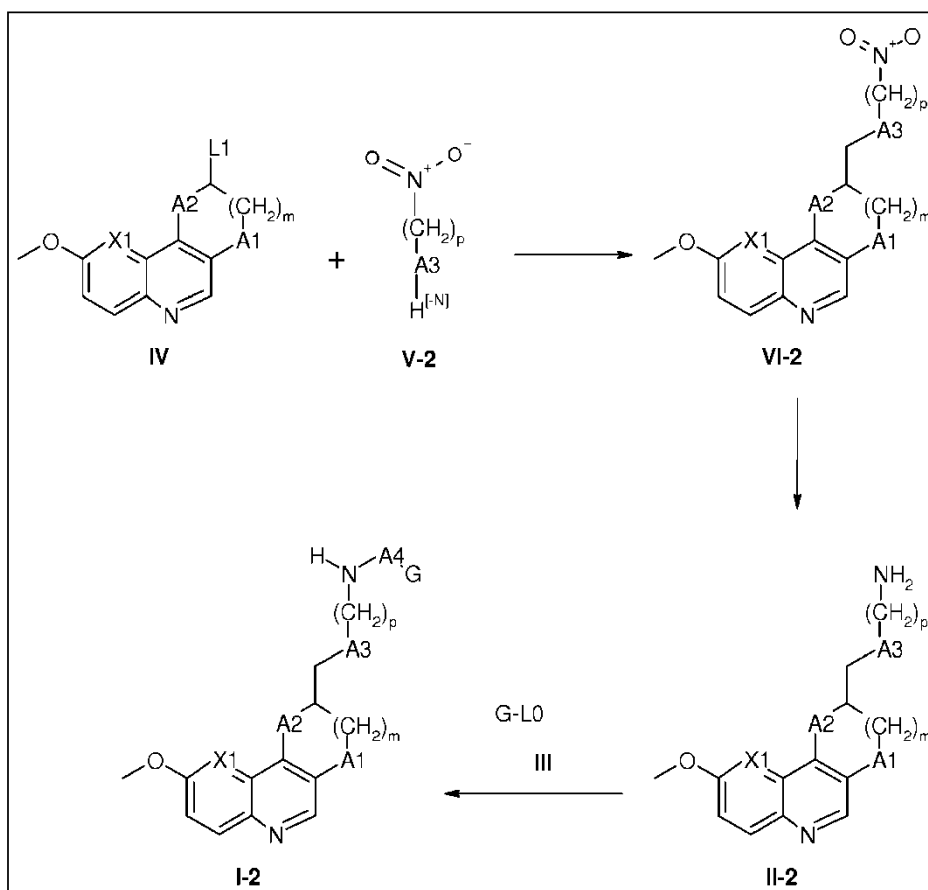
Los compuestos de fórmula I-1 en la que A4 es -C(=O)- pueden obtenerse a partir de la amina II-1 intermedia a través de reacción con un derivado III de ácido carboxílico (L0 = COOH) en presencia de un agente de activación tal como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, con la adición opcional de 1-hidroxibenzotriazol. Pueden usarse otros agentes adecuados de acoplamiento tales como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, carbonildiimidazol o dietilfosforilcianuro. Opcionalmente, puede añadirse una base como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina para realizar el acoplamiento. El acoplamiento peptídico se realiza a una temperatura entre -20°C y 100°C, en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico seco como diclorometano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y cloroformo. Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su correspondiente cloruro de ácido (por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) o su correspondiente éster activado, tal como el éster de *N*-hidroxisuccinimidilo (Org. Process Res. & Dev., 2002, 863) o el tioéster de benzotiazolilo (J. Antibiotics, 2000, 1071). La entidad activada generada puede reaccionar a una temperatura entre -20°C y 100°C con el compuesto de fórmula II-1 en un disolvente aprótico como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano para generar el compuesto de fórmula I-1. Opcionalmente, puede añadirse una base como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, hidróxido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico para realizar el acoplamiento.

En el esquema 1, el acoplamiento de compuestos de fórmulas generales IV y V-1, seguido de una etapa de desprotección y finalmente la introducción del sustituyente A4-G permite la generación de compuestos de fórmula I-

1. Como alternativa, el grupo protector PG1 de los compuestos de fórmula V-1 puede retirarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y el producto de esta reacción puede hacerse reaccionar después con uno de los compuestos de fórmula III como se define anteriormente. Posteriormente, estos intermedios se convierten en compuestos de fórmula I-1 siguiendo los métodos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula VI-1.

En el esquema 2, todos los símbolos tienen el mismo significado que en la fórmula I o en el esquema 1.

La reducción de compuestos nitro de fórmula VI-2 para generar compuestos amino de fórmula II-2 se realiza usando métodos convencionales. Los agentes reductores típicos que pueden usarse para dicha reacción son un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en presencia de cloruro de cobalto(II) o cloruro de níquel(II), o un metal tal como hierro o zinc en medio ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético. Como alternativa, el grupo nitro puede reducirse en la amina por hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono activado, níquel Raney o óxido de platino. La reacción de hidrogenación catalítica puede realizarse en un disolvente tal como etanol, metanol o acetato de etilo a temperatura ambiente. Además, también pueden usarse reactivos adicionales tales como aleación de aluminio o sulfato ferroso para la reducción del grupo nitro.

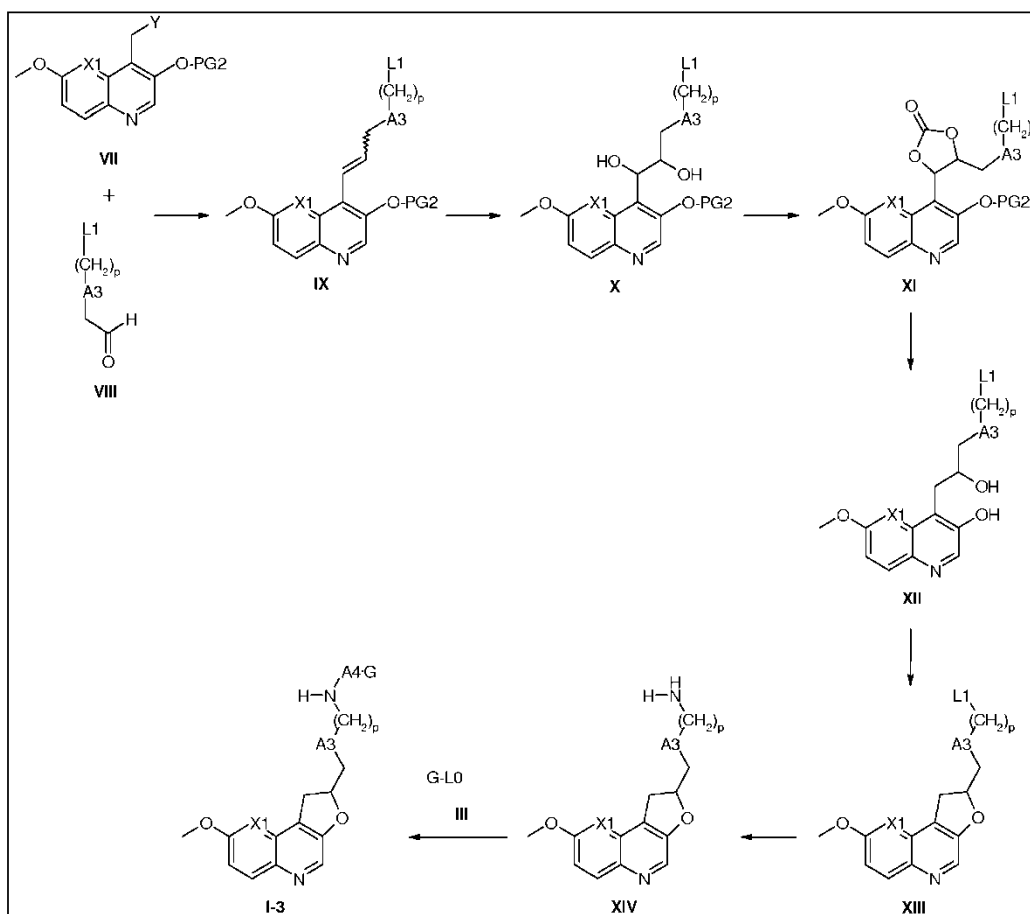


Esquema 2

En el esquema 2, para todas las demás etapas pueden seguirse los métodos descritos anteriormente con el esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula I-2.

Como alternativa y como en el caso del esquema 1, el grupo nitro de los compuestos de fórmula V-2 puede reducirse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y el producto de esta reacción después puede hacerse reaccionar con uno de los compuestos de fórmula III como se define anteriormente. Posteriormente, estos intermedios se convierten en compuestos de fórmula I-2 siguiendo los métodos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula VI-2.

Los compuestos de fórmula I en la que A1 representa -O-, A2 es -CH₂- y m es 0 pueden obtenerse como se resume en el esquema 3 posteriormente en este documento.



Esquema 3

- 5 En el esquema 3, Y es una sal fosfonio o un fosfonato, PG2 es un grupo protector de fenol (tal como bencilo, alilo, tetrahidropiraniilo, *tert-butil* dimetilsililo) y todos los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

La protección del grupo fenol se realiza en condiciones convencionales para generar compuestos de fórmula VII. Por ejemplo, los grupos bencilo o alilo se introducen con una solución alcalina de bencilo o haluro de alilo, respectivamente; el grupo tetrahidropiraniilo se introduce con dihidropirano en condiciones ácidas; los grupos hidroxilo se protegen como éteres de sililo por reacción con el reactivo necesario de cloruro de sililo en presencia de una base tal como imidazol o piridina. Se han descrito métodos generales adicionales para introducir grupos protectores de hidroxilo en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de fórmula IX habitualmente se obtienen a partir de compuestos de fórmula VII y aldehídos de fórmula VIII mediante una reacción de Wittig o Wittig-Horner. Para la reacción de Wittig, la sal fosfonio de fórmula VII necesaria se trata en un disolvente tal como agua con una base inorgánica tal como hidróxido sódico. El correspondiente fosforano se recoge por filtración y se seca al vacío. Se hace reaccionar con el aldehído de fórmula VIII necesario en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno entre 0°C y 90°C. Como alternativa, puede usarse la variante de Wittig-Horner de la reacción donde el fosfonato de fórmula VII (generado a partir del correspondiente bromuro y trietilfosfito) se hace reaccionar con el aldehído de fórmula VIII en presencia de una base tal como hidruro sódico o metilato sódico en un disolvente tal como éter dietílico o tetrahidrofurano entre 0°C y 50°C.

Los dioles de fórmula X se obtienen por dihidroxilación de los correspondientes derivados alqueniilo de fórmula IX usando una cantidad catalítica de tetróxido de osmio u osmiato potásico en presencia de un co-oxidante tal como N-metilmorfolina-N-óxido en disolvente acuoso tal como una mezcla de acetona-agua o diclorometano-agua entre 0°C y 30°C (Chemical Reviews, 1995, 95, 1761).

Los dioles de fórmula X se convierten adicionalmente en compuestos de fórmula XI por reacción con fosgeno, difosgeno o trifosgeno. Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente aprótico seco tal como tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina, N,N-

diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina y a una temperatura entre -78°C y 40°C . Como alternativa, los dioles de fórmula X también pueden hacerse reaccionar con *N,N'*-carbonildiimidazol o carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo en un disolvente aprótico seco tal como tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno en ausencia o presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina, *N,N'*-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina y a una temperatura entre -30°C y 80°C .

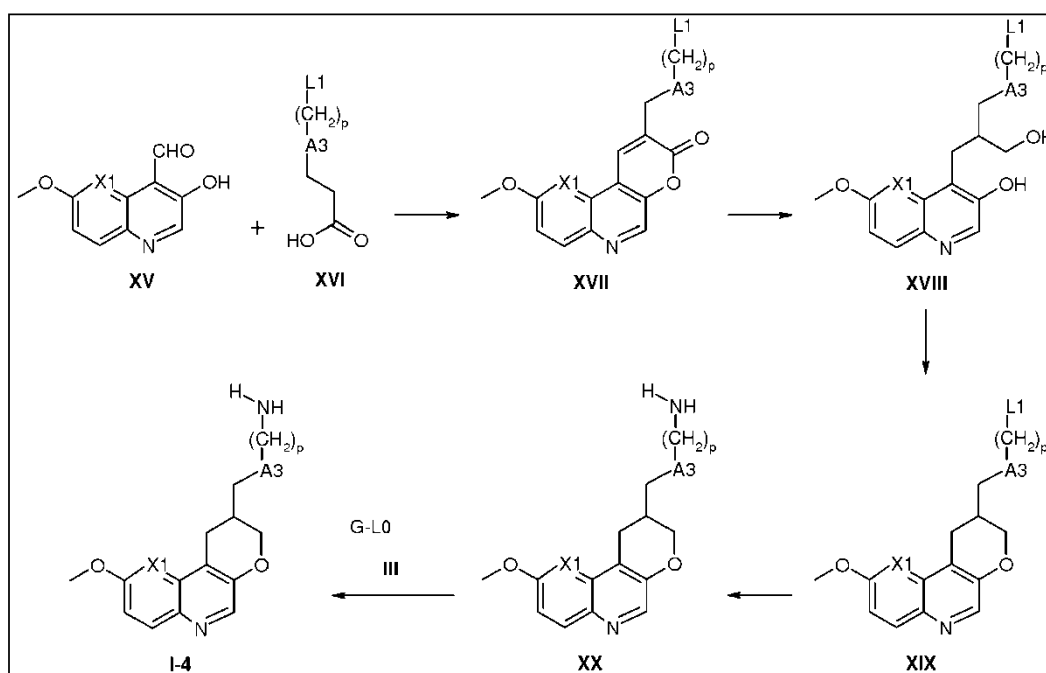
La conversión de compuestos de fórmula XI en compuestos de fórmula XII se realiza por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio o hidróxido de paladio sobre carbono activado; Chem. Eur. J., 1999, 5, 1055). En caso de que el grupo protector de fenol PG2 sea un grupo bencilo, este también se retira en estas condiciones para obtener directamente compuestos de fórmula XII. En otros casos, los grupos protectores de fenol PG2 se retiran adicionalmente siguiendo condiciones convencionales para generar compuestos de fórmula XII. Por ejemplo, el grupo alilo se retira en presencia de una sal de paladio tal como acetato de paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y un eliminador de cationes alilo tal como morfolina, pirrolidina, dimedona o tributilestannano entre 0°C y 70°C en un disolvente tal como tetrahidrofurano; el grupo tetrahidropirranilo se retira en presencia de ácido oxálico acuoso entre 50°C y 90°C en un disolvente tal como metanol; el grupo *tert*-butil dimetilsililo se retira usando fuentes de aniones fluoruro tales como fluoruro de *tetra-n*-butilamonio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida o en ácido fluorhídrico en acetonitrilo entre 0°C y 40°C . Se han descrito métodos generales adicionales para retirar grupos protectores de fenol en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de fórmula XIII pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula XII mediante un acoplamiento de Mitsunobu (revisado por O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1). La reacción se realiza, por ejemplo, en presencia de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo y trifenilfosfina, en una amplia gama de disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o diclorometano y dentro de un amplio intervalo de temperaturas (entre -20°C y 60°C). La reacción también podría realizarse usando trifenilfosfina en soporte polimérico.

En el esquema 3, para todas las demás etapas pueden seguirse los métodos descritos anteriormente para los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-3.

Como alternativa y como en el caso de los esquemas 1 y 2, el grupo protector PG1 o el grupo nitro de los compuestos de fórmula IX pueden retirarse o reducirse, respectivamente, de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y los productos de esta reacción después pueden hacerse reaccionar con uno de los compuestos de fórmula III como se define anteriormente. Posteriormente, estos intermedios se convierten en compuestos de fórmula I-3 siguiendo los métodos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmulas X, XI, XII y XIII.

Los compuestos de fórmula I en la que A1 representa $-\text{O}-$, A2 es $-\text{CH}_2-$ y m es 1 pueden obtenerse como se resume en el esquema 4 posteriormente en este documento.



Esquema 4

En el esquema 4, todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

5 El acoplamiento de los compuestos de las fórmulas generales XV y XVI permite la generación de compuestos de fórmula XVII. La reacción tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y una base como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El acoplamiento se realiza a una temperatura entre -20°C y 100°C, en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico seco como diclorometano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida.

10 Los ésteres de fórmula XVII se reducen adicionalmente para generar compuestos de fórmula XVIII. La reducción se realiza con un agente reductor como agente reductor de hidruro de boro o aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano entre -20°C y 80°C. Como alternativa, la función éster se hidroliza en su correspondiente ácido usando un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio en agua o en una mezcla de agua con disolventes orgánicos próticos o apróticos polares tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol entre -10°C y 80°C. El ácido carboxílico resultante se reduce adicionalmente en el correspondiente alcohol usando un derivado de borano tal como complejo de borano-tetrahidrofurano en un disolvente tal como tetrahidrofurano entre -10°C y 80°C.

20 Los compuestos de fórmula XIX pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula XVIII mediante un acoplamiento de Mitsunobu siguiendo métodos previamente descritos para la preparación de compuestos de fórmula XIII.

25 En el esquema 4, para todas las demás etapas pueden seguirse los métodos descritos anteriormente para los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-4.

30 Como alternativa y como en el caso de los esquemas 1 y 2, el grupo protector PG1 o el grupo nitro de los compuestos de fórmula XVII puede retirarse o reducirse, respectivamente, de acuerdo con los métodos descritos anteriormente y los productos de esta reacción después pueden hacerse reaccionar con uno de los compuestos de fórmula III como se define anteriormente. Posteriormente, estos intermedios se convierten en compuestos de fórmula I-4 siguiendo los métodos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmulas XVIII y XIX.

35 Salvo que se indique de otro modo, los compuestos de partida necesarios de fórmula IV, VII, XV y XXI se preparan siguiendo o adaptando procedimientos descritos en la bibliografía científica, tal como J. Org. Chem., 1953, 18(5), pág. 552; J. Med. Chem., 1988, 31(3), pág. 688; Synthesis, 2004, 1, pág. 121; Organic Synthesis Coll., 1960, vol. 40, pág. 54; pub. PCT n.º WO93/20055, WO2005/004808.

40 Salvo que se indique de otro modo, los derivados de partida necesarios de fórmula V, VIII y XVI están disponibles en el mercado o se preparan siguiendo o adaptando procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía científica, tal como J. Med. Chem., 2007, 50(15), pág. 3561; pub. PCT n.º WO2009/012647, WO2008/003690, WO2005/077932, US2005/0101644.

45 Salvo que se indique de otro modo, los compuestos de fórmula III-1, III-2 y III-3 están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por procedimientos descritos en la bibliografía de patentes, tal como pub. PCT n.º WO2007/093507, WO2007/052843, WO2006/105289, WO2006/038734, WO2006/021448, WO2004/058144, WO2004/002992, WO2002/034754.

50 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse realizando uno de los procedimientos anteriores usando un enantiómero o diastereómero puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de los enantiómeros o diastereómeros del producto final o intermedio usando un procedimiento convencional. La resolución de enantiómeros puede conseguirse por cromatografía sobre una fase estacionaria quiral, tal como columna REGIS PIRKLE COVALENT (R-R) WHELK-02, 10 µm, 100 Å, 250 x 21,1 mm. Como alternativa, la resolución de estereoisómeros puede obtenerse por preparación y cristalización selectiva de una sal diastereomérica de un intermedio quiral o producto quiral con un ácido quiral, tal como ácido canforsulfónico.

55 Como alternativa, puede emplearse un método de síntesis estereoselectiva, por ejemplo, usando una variante quiral de un grupo protector, un catalizador quiral o un reactivo quiral cuando sea apropiado en la secuencia de reacción.

También pueden usarse técnicas enzimáticas para la preparación de compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

60 Aspectos adicionales de la invención incluyen

- composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 65 • los compuestos de fórmula I o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso como medicamento, en particular un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas; y

- el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias.

5 Todos los compuestos enumerados mostrados en la tabla 1 a continuación son particularmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* y muestran una MIC \leq 8 mg/l para al menos una de las cepas.

10 Los compuestos de número 1-7, 10, 12, 14-16, 19, 23, 24, 27-34, 36-45, 47, 49-56, 58-61, 64, 66, 68-71, 73-75 mostrados en la tabla 1 a continuación son particularmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* y/o *Streptococcus pneumoniae* y muestran una MIC para dichas cepas de, generalmente, \leq 8 mg/l.

15 Los compuestos de número 1-4, 6, 12, 24; 29, 30, 32, 38, 66 mostrados en la tabla 1 a continuación son particularmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* y/o *Streptococcus pneumoniae* y/o *Escherichia coli* y muestran una MIC para dichas cepas de, generalmente, \leq 8 mg/l.

20 En general, los compuestos de fórmula I se administran individualmente o, opcionalmente, también en combinación con otro agente terapéutico deseado, usando los métodos conocidos y aceptables. Dichos agentes terapéuticamente útiles pueden administrarse, por ejemplo, por una de las siguientes vías: vía oral, por ejemplo, en forma de grageas, comprimidos recubiertos, píldoras, sustancias semisólidas, cápsulas blandas o duras, soluciones, emulsiones o suspensiones; vía parenteral, por ejemplo, en forma de una solución inyectable; vía rectal en forma de supositorios; por inhalación, por ejemplo, en forma de una formulación en polvo o una pulverización; vía transdérmica o vía intranasal.

25 Para la preparación de dichos comprimidos, píldoras, sustancias semisólidas, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina, el producto terapéuticamente utilizable puede mezclarse con sustancias de vehículo farmacéutico farmacológicamente inertes, inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, leche desnatada en polvo y similares. Para la preparación de cápsulas blandas, pueden usarse sustancias de vehículo farmacéutico tales como, por ejemplo, aceites vegetales, aceites del petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles.

30 Para la preparación de soluciones líquidas y jarabes, pueden usarse sustancias de vehículo farmacéutico tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa, polioles, glicerol, aceites vegetales, aceites del petróleo y animales o sintéticos.

35 Para supositorios, pueden usarse sustancias de vehículo farmacéutico tales como, por ejemplo, aceites vegetales, aceites del petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles.

40 Para formulaciones de aerosol, pueden usarse gases comprimidos que son adecuados para este propósito, tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente aceptables también pueden comprender aditivos para conservar y estabilizar, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para alterar la presión osmótica, tampones, aditivos de encapsulación y antioxidantes.

45 Las combinaciones con otros agentes terapéuticos que también están abarcados por la presente invención pueden comprender uno, dos o más ingredientes activos antimicrobianos y antifúngicos diferentes.

50 Para la prevención y/o tratamiento de infecciones bacterianas, la dosis del compuesto biológicamente activo de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites y puede ajustarse a las necesidades individuales. Generalmente, una dosis de 10 mg a 4.000 mg por día es adecuada, siendo una dosis preferida de 50 a 3.000 mg por día. En casos adecuados, la dosis también puede estar por debajo o por encima de los valores indicados. La dosis diaria puede administrarse como una única dosis o en múltiples dosis. Una dosis individual típica contiene aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g o 2 g del ingrediente activo.

55 Ejemplos

60 Se describen realizaciones particulares de la invención en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en mayor detalle:

65 Todos los reactivos y disolventes se usan generalmente como se reciben del proveedor comercial; las reacciones se realizan de forma rutinaria con disolventes anhidros en objetos de cristal bien secados en una atmósfera de argón o nitrógeno; las evaporaciones se realizan por evaporación rotatoria a presión reducida y los procedimientos de tratamiento se realizan después de la retirada de los sólidos residuales por filtración; todas las temperaturas se dan en °C; salvo que se indique de otro modo, las operaciones se realizan a temperatura

ambiente, que está típicamente en el intervalo de 18-25°C;

se usa cromatografía en columna (por el procedimiento ultrarrápido) para purificar los compuestos y se realiza usando gel de sílice 60 de Merck (malla 70-230 ASTM) salvo que se indique de otro modo;

5 en general, el curso de las reacciones se sigue por TLC, HPLC, o LC/MS y los tiempos de reacción se dan solamente por motivos ilustrativos; los rendimientos se dan solamente por motivos ilustrativos y no son necesariamente el máximo obtenible;

la estructura de los productos finales de la invención se confirma generalmente por RMN y técnicas de espectros de masas. Los espectros de RMN de protones se registran en un espectrómetro Bruker 400 MHz.

10 Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en ppm respecto a Me₄Si como patrón interno, y los valores J son en hercios (Hz). Cada pico se indica como un singlete amplio (br), singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete de dobletes (td) o multiplete (m). Los espectros de masas se generan usando un espectrómetro de masas q-Tof Ultima (Waters AG) en el modo ESI positivo. El sistema está equipado con la interfaz Lockspray convencional;

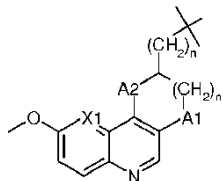

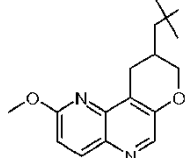
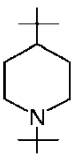
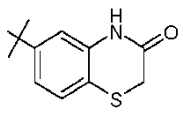
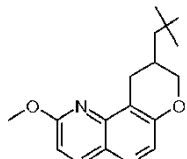
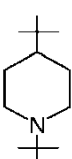
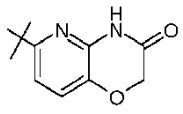
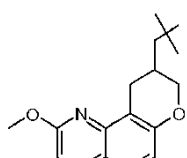
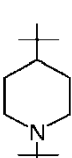
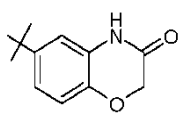
15 cada intermedio se purifica al estándar requerido para la fase posterior y se caracteriza en suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada es correcta;

la HPLC analítica y preparativa sobre fases no quíntales se realizan usando columnas basadas en RP-C18; pueden usarse las siguientes abreviaturas:

20	Acetona- <i>d</i> 6:	acetona deuterada
	CDCl ₃ :	cloroformo deuterado
	DMSO- <i>d</i> 6:	dimetilsulfóxido deuterado
	ELSD:	detección evaporativa de dispersión de luz
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
	J:	constante de acoplamiento
25	LC/MS:	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
	CD ₃ OD:	metanol deuterado
	Me ₄ Si:	tetrametilsilano
	MS:	espectroscopía de masas
	RMN:	resonancia magnética nuclear
30	TLC:	cromatografía en capa fina

Los siguientes ejemplos se refieren a los compuestos de fórmula I indicados en la tabla 1:

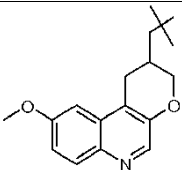
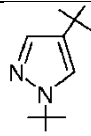
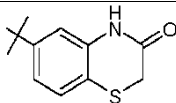
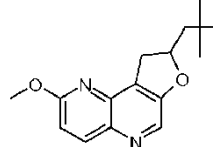
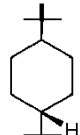
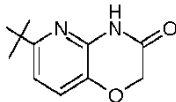
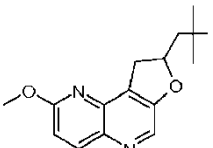
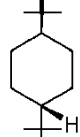
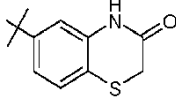
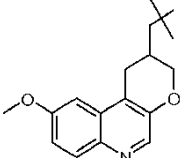
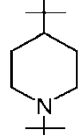
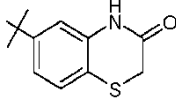
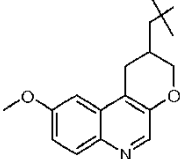
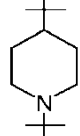
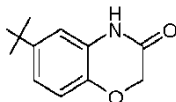
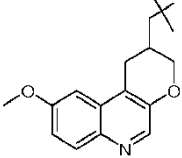
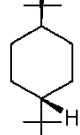
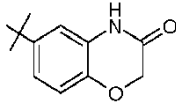
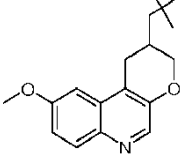
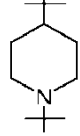
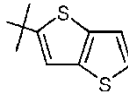
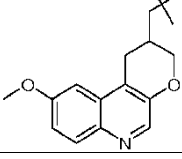
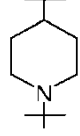
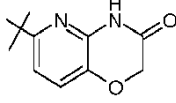
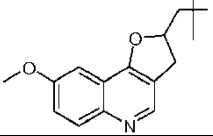
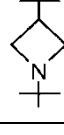
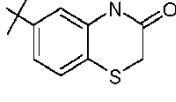
Tabla 1: compuestos ejemplificados ("Ref." indica un ejemplo de referencia no cubierto por las reivindicaciones)

N.º			p	R2	A4	G
1			0	H	C=O	
2			0	H	C=O	
3			0	H	C=O	
4			0	H	C=O	

5			0	H	C=O	
6			0	H	C=O	
7			0	H	C=O	
8			0	H	C=O	
9			0	H	C=O	
10			1	H	C=O	
11			1	H	C=O	
12			0	H	C=O	
13			0	H	C=O	

14			0	H	C=O	
15			0	H	C=O	
16			0	H	C=O	
17			1	H	C=O	
18 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
19			0	H	C=O	
20			0	H	C=O	
21			1	H	C=O	
22			1	H	C=O	

23			0	H	C=O	
24			0	H	C=O	
25			0	H	C=O	
26			1	H	C=O	
27			0	H	C=O	
28			0	H	C=O	
29			0	H	C=O	
30			0	H	C=O	
31			0	H	C=O	

						
32 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
33 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
34 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
35 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
36			0	H	C=O	
37			0	H	C=O	
38			0	H	C=O	
39			0	H	C=O	
40			0	H	C=O	

41			0	H	C=O	
42			0	H	C=O	
43			0	H	C=O	
44			0	H	C=O	
45			0	H	C=O	
46			0	H	C=O	
47			0	H	C=O	
48			0	H	C=O	
49			0	H	C=O	

50			0	H	C=O	
51			0	H	C=O	
52			0	H	C=O	
53			1	H	C=O	
54			0	H	C=O	
55			0	H	C=O	
56			0	H	C=O	
57			0	H	C=O	
58			0	H	C=O	

59			0	H	C=O	
60			0	H	C=O	
61			0	H	C=O	
62 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
63			0	H	C=O	
64			0	H	C=O	
65			0	H	C=O	
66			0	H	C=O	
67			0	H	C=O	

68			0	H	C=O	
69			0	H	C=O	
70			0	H	C=O	
71			0	H	C=O	
72 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
73 Ref.			0	H	-CH ₂ -	
74			0	H	C=O	
75			0	H	C=O	
76			0	H	C=O	

77			0	H	C=O	
78 Ref.			0	H	-CH ₂ -	

Los números de los compuestos de fórmula I usados en la columna más a la izquierda de la [tabla 1](#) se usan en el texto de explicación completa para identifica los compuestos respectivos.

5 **Ejemplo 1: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]tiazina-6-carboxílico:**

Preparación de 3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo:

10 Se añade cianuro de cobre-I (39,3 g, 0,44 mol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 8-bromo-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (100 g, 0,37 mol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 l). Después de 8 horas de agitación a 130°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se trata con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,5 l). La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (2 x 1,5 l).
15 Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se lava con etanol (20 ml) para producir 3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino (49,5 g, 62% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,98 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 220,1 [M+H]⁺.

20

Preparación de 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo:

25 Se añade hidruro sódico (70 mg, 1,73 mmol, 2,0 equiv.) a -30°C a una solución agitada de 3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo (190 mg, 0,87 mmol, 1,0 equiv.) y alcohol bencilico (187 mg, 1,73 mmol, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano (12 ml). Después de 2 horas de agitación a -30°C, la mezcla de reacción se concentra y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (160 mg, 64% de rendimiento).

30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,06 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 292,0 [M+H]⁺.

35 Preparación de amida del ácido 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carboxílico:

40 Se añade gota a gota peróxido de hidrógeno al 30% (17,2 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbonitrilo (1,0 g, 3,43 mmol, 1,0 equiv.) e hidróxido sódico (69 mg, 0,17 mmol, 0,05 equiv.) en metanol (100 ml). Después de 1 hora de agitación a 70°C, se añade una cantidad catalítica de dióxido de manganeso a la mezcla de reacción que se concentra para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 1:1, v/v) para producir amida del ácido 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (800 mg, 75% de rendimiento).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (br, 1H), 6,02 (br, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 310,0 [M+H]⁺.

Preparación de (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-metanol:

5 Se añade una solución de amida del ácido 3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carboxílico (640 mg, 2,07 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente a un matraz cargado con reactivo de Schwartz (800 mg, 3,1 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se retira para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 1:1, v/v) para producir una mezcla de aldehído y alcohol. Esta mezcla se disuelve en metanol (20 ml) y se añade borohidruro sódico (39 mg, 1,03 mmol, 0,5 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 10 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se retira para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 4:1, v/v) para producir (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-metanol en forma de un sólido blanco (390 mg, 64% de rendimiento).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₂) δ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 297,1 [M+H]⁺.

Preparación de 4-hidroximetil-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-ol:

20 Se añade paladio al 10% sobre carbono activado (140 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-metanol (390 mg, 1,32 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (30 ml). La mezcla resultante se agita bajo flujo de hidrógeno (400 kPa (4 bar)) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el catalizador se retira por filtración y la solución se concentra para producir 4-hidroximetil-6-metoxi-25 [1,5]naftiridin-3-ol en forma de un sólido blanco (220 mg, 81% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 207,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído:

35 Se añade dióxido de manganeso (530 mg, 6,05 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-hidroximetil-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-ol (250 mg, 1,21 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla resultante se agita a 35°C durante 1 hora. El sólido se retira por filtración, se lava con acetona (3 x 10 ml) y el filtrado se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 1:4, v/v) para producir 3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo claro (180 mg, 73% de rendimiento).

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 205,1 [M+H]⁺.

Preparación de éster metílico del ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-carboxílico:

45 Se añade 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (522 mg, 4,65 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-carbaldehído (950 mg, 4,65 mmol, 1,0 equiv.) en éster metílico del ácido acrílico (20 ml) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción después se enfría hasta temperatura ambiente, se retira el disolvente y el residuo se disuelve en 1,2-dicloroetano (20 ml). Después se añade trietilamina (19,5 ml, 139,6 mmol, 30,0 equiv.) a 0°C, seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,85 50 ml, 69,8 mmol, 15,0 equiv.) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retira y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 40 ml) y agua (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 5:1, v/v) para producir éster metílico del ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo claro (670 mg, 53% de rendimiento).

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,50 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 273,0 [M+H]⁺.

Preparación de (6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-il)-metanol:

60 Se añade borohidruro sódico (417 mg, 11,03 mmol, 5,0 equiv.) a 0°C a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-carboxílico (600 mg, 2,20 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (60 ml), seguido de cloruro de litio (467 mg, 11,03 mmol, 5,0 equiv.). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente y el residuo se disuelve en metanol (60 ml) y se trata con paladio al 10% sobre carbono activado (100 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla resultante se agita bajo flujo de hidrógeno (300 kPa 65

(3 bar)) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el catalizador se retira por filtración y la solución se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 4:1 a 3:1, v/v) para producir (6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-il)-metanol en forma de un sólido blanco (400 mg, 74% de rendimiento).

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,02-4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 2H), 2,72-3,22 (m, 2H), 2,19-2,48 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 247,1 [M+H]⁺.

10 Preparación de 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantreno:

15 Se añade una solución de (6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-il)-metanol (1,5 g, 5,40 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2,08 g, 9,17 mmol, 1,7 equiv.), trifenilfosfina (2,4 g, 9,17 mmol, 1,7 equiv.) y bromuro de tetrabutilamonio (2,95 g, 9,17 mmol, 1,7 equiv.) en diclorometano (30 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantreno en forma de un sólido blanco (1,4 g, 84% de rendimiento).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13-4,46 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,55 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 309,2, 311,1 [M+H]⁺.

25 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]piperidina-1-carboxílico:

30 Se añade ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (556 mg, 2,45 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,45 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (421 mg, 2,69 mmol, 1,1 equiv.), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (550 mg, 2,81 mmol, 1,15 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (962 µl, 5,50 mmol, 2,25 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano:acetato de etilo:metanol, 1:3:0 a 0/9/1, v/v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro (621 mg, 62% de rendimiento).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,66 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 3,96 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (m, 11H).
40 MS m/z (+ESI): 392,3 [M+H]⁺, 414,3 [M+Na]⁺.

Preparación de piperidin-4-ilamida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

45 Se añade ácido trifluoroacético (1,73 ml, 22,20 mmol, 15,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (610 mg, 1,48 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 20 ml) y agua (20 ml) y el pH se ajusta a 12 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir piperidin-4-ilamida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico en forma de un sólido pardo claro (244 mg, 51% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 292,3 [M+H]⁺.

55 Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

60 Se añade piperidin-4-ilamida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (56 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantreno (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (30 µl, 0,17 mmol, 1,1 equiv.). Después de 24 horas de agitación a 80°C, se retira el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por HPLC preparativa para producir [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blanquecino (39 mg, 47% de rendimiento).

65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H),

7,44 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 520,6 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 13: [trans-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]tiazina-6-carboxílico:**

Preparación de 7-benciloxi-8-bromometil-2-metoxi[1,5]naftiridina:

10 Se añade tribromuro de fósforo (32 µl, 0,34 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridina-4-il)-metanol (50 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el pH de la mezcla de reacción se ajusta a 7 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato sódico. La solución resultante se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y agua (10 ml).
15 Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir 7-benciloxi-8-bromometil-2-metoxi-[1,5]naftiridina en forma de un sólido blanco (62 mg, 99% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,54 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,13 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 359,2, 361,3 [M+H]⁺.

20

Preparación de éster dietílico del ácido (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-fosfónico:

25 Se añade fosfato de trietilo (960 µl, 5,60 mmol, 10,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 7-benciloxi-8-bromometil-2-metoxi-[1,5]naftiridina (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (1 ml) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas. Después se retira el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 1:1, v/v) para producir éster dietílico del ácido (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-fosfónico en forma de un aceite amarillo (180 mg, 79% de rendimiento).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,80 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31-7,65 (m, 5H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (c, J = 6,8 Hz, 4H), 3,77 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

MS m/z (+ESI): 417,0 [M+H]⁺.

35 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-ciclohexil}-carbámico:

40 Se añade hidruro sódico (86 mg, 1,91 mmol, 2,3 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster dietílico del ácido (3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-ilmetil)-fosfónico (350 mg, 0,83 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora antes de la adición de una solución de éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico (200 mg, 0,83 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml), se retira el tetrahidrofurano y el residuo resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 6:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (548 mg, 55% de rendimiento).
45

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,62 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,00-7,47 (m, 8H), 5,32 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 1,81-2,25 (m, 6H), 1,25-1,44 (m, 10H), 1,03 (m, 4H).

MS m/z (+ESI): 504,2 [M+H]⁺.

50

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2,3-dihidroxi-propil]-ciclohexil}-carbámico:

55 Se añade osmato(VI) potásico dihidrato (188 mg, 0,51 mmol, 0,25 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-alil]-ciclohexil}-carbámico (1,03 g, 2,05 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (350 ml) y agua (15 ml), seguido de 4-metil-morfolin-4-óxido (720 mg, 6,14 mmol, 3,0 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se retira la acetona y el residuo resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2,3-dihidroxi-propil]-ciclohexil}-carbámico (1,0 g, 91% de rendimiento) que se incorpora directamente en la siguiente etapa.
60

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 5,28-5,43 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,55-1,90 (m, 6H), 0,70-1,44 (m, 14H).

MS m/z (+ESI): 538,2 [M+H]⁺.

65

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[5-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-ciclohexil}-carbámico:

5 Se añade *N,N'*-carbonildiimidazol (2,56 g, 15,83 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2,3-dihidroxi-propil]-ciclohexil}-carbámico (1,70 g, 3,16 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (150 ml). Después de 2 horas de agitación a 70°C, se retira el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[5-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-

10 [1,3]dioxolan-4-ilmetil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (1,70 g, 96% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,70 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 1,39-1,90 (m, 16H), 0,94-1,04 (m, 4H).

15 MS m/z (+ESI): 564,2 [M+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[2-hidroxi-3-(3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-ciclohexil}-carbámico:

20 Se añade paladio al 10% sobre carbono activado (976 mg, 0,91 mmol, 0,3 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[5-(3-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ilmetil]-ciclohexil}-carbámico (1,70 g, 3,02 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (200 ml), seguido de varias gotas de trietilamina. La mezcla resultante se agita bajo flujo de hidrógeno (100 kPa (1 bar)) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el catalizador se retira por filtración y la solución se concentra para producir éster *terc*-

25 butílico del ácido {*trans*-4-[2-hidroxi-3-(3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (890 mg, 68% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,07-3,23 (m, 3H), 1,33-1,64 (m, 15H), 0,66-1,08 (m, 5H).

30 MS m/z (+ESI): 432,1 [M+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico:

35 Se añade azodicarboxilato de dietilo (650 µl, 4,13 mmol, 2,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[2-hidroxi-3-(3-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propil]-ciclohexil}-carbámico (890 mg, 2,06 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml), seguido de trifetilfosfina (1,08 g, 4,13 mmol, 2,0 equiv.). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir éster *terc*-

40 butílico del ácido [*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blanco (420 mg, 49% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,06-3,67 (m, 3H), 0,99-1,87 (m, 20H). MS m/z (+ESI): 414,3 [M+H]⁺.

Preparación de *trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexilamina:

Se añade ácido trifluoroacético (821 µl, 10,56 mmol, 15,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico (300 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (12 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y agua (10 ml) y el pH se ajusta a 12 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir *trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-

50 ciclohexilamina en forma de un aceite viscoso naranja (190 mg, 82% de rendimiento).

55 MS m/z (+ESI): 314,4 [M+H]⁺.

Preparación de [*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

60 Se añade ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de *trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexilamina (47 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (32 mg, 0,16 mmol, 1,15 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (56 µl, 0,32 mmol, 2,25 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y agua (10 ml). Las capas

65

orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa para producir [*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blanco (16 mg, 21% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (dd, J = 7,9, 16,8 Hz, 1H), 1,80-2,00 (m, 5H), 1,66 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,13 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 505,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico:

Una solución de ácido 2-oxo-propiónico (50,0 g, 568 mmol, 1,0 equiv.) en cloruro de tionilo (79,0 g, 585 mmol, 1,03 equiv.) se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se seca al vacío para producir ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico en bruto en forma de un aceite viscoso amarillo claro (60,0 g, 86% de rendimiento).

Preparación de ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico:

Se añade por partes ácidos 3-cloro-2-oxo-propiónico (11,46 g, 91,10 mmol, 1,61 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 5-metoxi-1*H*-indol-2,3-diona (10,0 g, 56,45 mmol, 1,0 equiv.) e hidróxido potásico (30,5 g, 543,6 mmol, 9,6 equiv.) en agua (60 ml). Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución de hidrogenosulfito sódico (2,3 g, 22,10 mmol, 0,4 equiv.) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (12 N, 30 ml). El precipitado amarillo resultante se recoge por filtración, se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de dióxido de azufre y agua, después se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo:acetonitrilo:metanol, 70:5:5, v/v/v) para producir ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico en forma de un sólido pardo claro (2,66 g, 21% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).
MS m/z (-ESI): 217,9 [M-H]⁻.

Preparación de éster metílico del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico:

Se añade gota a gota ácido sulfúrico concentrado (36 N, 50 ml) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico (14,5 g, 66,15 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (250 ml) y la mezcla resultante se calienta a 65°C durante 36 horas. Después se evapora el disolvente y el residuo se inactiva con la adición gota a gota a 0°C de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca al vacío para producir éster metílico del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico en forma de un polvo blanquecino (15,0 g, 97% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, Acetone-*d*6) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 234,0 [M+H]⁺.

Preparación de 4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol:

Se añade una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-carboxílico (5 g, 21,44 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C a una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (1,63 g, 42,88 mmol, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml). Después de 1 hora de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente con agua enfriada en hielo (5 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el pH se ajusta a 6 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla resultante se filtra y el filtrado se concentra para producir 4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol en forma de un sólido amarillo (4 g, 90% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, Acetone-*d*6) δ ppm: 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 206,2 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanquecino siguiendo el esquema 1 y en

analogía al ejemplo 1 usando 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantreno, éster *terc*-butilico del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,67 (2s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,51 (2s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,60-2,82 (m, 3H), 2,36 (m, 3H), 1,83-2,08 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 533,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 18: 6-[[*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

15 Se añade 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazina-6-carbaldehído (27 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de *trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexilamina (47 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (4 ml) y metanol (1 ml), seguido de ácido acético (11 µl, 0,19 mmol, 1,3 equiv.) y cianoborohidruro sódico (11 mg, 0,16 mmol, 1,15 equiv.). Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por HPLC preparativa para producir 6-[[*trans*-4-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ilmetil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un polvo liofilizado blanco (13 mg, 18% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 475,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 20: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-5-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:**

30 Preparación de ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico:

35 Se añade hidróxido de litio monohidrato (5,5 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster metílico del ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico (70 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa para producir ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blanco (14 mg, 28% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 549,2 [M+H]⁺.

40 Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-5-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

45 Se añade morfolina (2 µl, 0,024 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico (14 mg, 0,024 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (4 mg, 0,027 mmol, 1,1 equiv.), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (5 mg, 0,028 mmol, 1,15 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (13 µl, 0,073 mmol, 3,0 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 5 ml) y agua (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa para producir [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-5-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blanco (12 mg, 76% de rendimiento).

55 MS m/z (+ESI): 618,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 31: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

60 Preparación de 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantreno:

65 Se añade 4-nitro-1*H*-pirazol (118 mg, 1,02 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantreno (350 mg, 1,02 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (196 µl, 1,12 mmol, 1,1 equiv.). Después de 24 horas de agitación a 80°C, se retira el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 20 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se

purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano:acetato de etilo, 1:1 a 0:1, v/v) para producir 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantreno en forma de un aceite viscoso amarillo claro (222 mg, 61% de rendimiento).

5 MS m/z (+ESI): 341,3 [M+H]⁺.

Preparación de 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-ilamina:

10 Se añade paladio al 10% sobre carbono activado (13 mg, 0,12 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantreno (220 mg, 0,61 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (4 ml). La mezcla resultante se agita bajo flujo de hidrógeno (400 kPa (4 bar)) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el catalizador se retira por filtración y la solución se concentra para producir 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-ilamina en forma de un aceite pardo viscoso (210 mg, 99% de rendimiento).

15 MS m/z (+ESI): 311,3 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

20 El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanquecino siguiendo el esquema 2 y en analogía al ejemplo 1 usando 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-ilamina y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,77 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,27 (m, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,81 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 502,2 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 34: 6-[[1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazina:**

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il-carbámico:

35 Se añade éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (301 mg, 1,46 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-5,9-diaza-fenantreno (500 mg, 1,46 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (281 µl, 1,61 mmol, 1,1 equiv.). Después de 24 horas de agitación a 80°C, se retira el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano:acetato de etilo:metanol, 1:3:0 a 0:1:0 a 0:9:1, v/v/v) para producir éster *terc*-butílico del [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il-carbámico ácido en forma de un aceite pardo viscoso (544 mg, 74% de rendimiento).

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 1,85-2,10 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
MS m/z (+ESI): 428,4 [M+H]⁺.

50 Preparación de 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilamina:

55 Se añade ácido trifluoroacético (1,25 ml, 16,10 mmol, 15,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il-carbámico (540 mg, 1,07 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (15 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 20 ml) y agua (20 ml) y el pH se ajusta a 12 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilamina en forma de un aceite viscoso naranja (400 mg, 97% de rendimiento).

60 MS m/z (+ESI): 328,3 [M+H]⁺.

Preparación de 6-[[1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona:

65 El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanquecino siguiendo el esquema 1 y en

analogía al ejemplo 18 usando 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-ilamina y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbaldehído como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 1,80-2,05 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 505,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 36: [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico:**

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico:

15 Se añade hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,04 g, 2,73 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 3-(*trans*-4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-propiónico (494 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) y 3-hidroxi-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído (370 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), seguido de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (817 μl, 5,46 mmol, 3,0 equiv.). Después de 4 horas de agitación a 50°C, se evapora el disolvente y el residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1 a 2:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (270 mg, 34% de rendimiento).

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,02-1,17 (m, 4H).
MS m/z (+ESI): 439,2 [M+H]⁺.

30 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-hidroxi-2-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-propil]-ciclohexil}-carbámico:

35 Se añade borohidruro sódico (86 mg, 2,28 mmol, 10,0 equiv.) a 0°C a una suspensión agitada de éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (10 ml). Después de 8 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml), se retira el metanol y el residuo resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 2:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-hidroxi-2-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-propil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (60 mg, 59% de rendimiento).

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 9,86 (br, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (br, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,81-2,96 (2m, 2H), 0,68-1,87 (m, 12H), 1,34 (s, 9H).
MS m/z (+ESI): 445,2 [M+H]⁺.

50 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico:

55 Se añade azodicarboxilato de dietilo (455 μl, 2,90 mmol, 3,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {trans-4-[3-hidroxi-2-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-propil]-ciclohexil}-carbámico (430 mg, 0,97 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml), seguido de trifetilfosfina (761 mg, 2,90 mmol, 3,0 equiv.). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blanquecino (247 mg, 60% de rendimiento).

60 MS m/z (+ESI): 427,2 [M+H]⁺.

60 Preparación de [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico:

65 El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 4 y en analogía al ejemplo 1 usando éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,80 (br, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,27-1,47 (m, 4H), 1,05 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 502,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: [1-(8-metoxi-2,3-dihidro-furo[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-azetidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 4-aliloxi-6-metoxi-quinolina:

Se añade en partes sodio (1,22 g, 52,9 mmol, 2,1 equiv.) a 0°C a una solución agitada de alcohol alílico (117,1 g, 201,6 mmol, 80,0 equiv.). Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se añade 4-bromo-6-metoxi-quinolina (6,0 g, 25,2 mmol, 1,0 equiv.) a la mezcla de reacción que se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción después se enfría hasta temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida para dar un residuo que se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano:metanol, 60:1, v/v) para producir 4-aliloxi-6-metoxi-quinolina en forma de un sólido blanco (4,0 g, 74% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,51 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 216,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-alil-6-metoxi-quinolin-4-ol:

Una solución de 4-aliloxi-6-metoxi-quinolina (4,0 g, 18,6 mmol, 1,0 equiv.) en óxido de difenilo (80 ml) se calienta a 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción después se enfría hasta temperatura ambiente antes de la adición de éter de petróleo (100 ml). La suspensión resultante se filtra para producir 3-alil-6-metoxi-quinolin-4-ol en forma de un sólido gris claro (1,3 g, 32% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (d, J = 6,4 Hz, 2H).
MS m/z (+ESI): 216,1 [M+H]⁺.

Preparación de 2-bromometil-8-metoxi-2,3-dihidro-furo[3,2-c]quinolina:

Se añade *N*-bromosuccinimida (1,19 g, 6,69 mmol, 1,2 equiv.) a 10°C a una solución agitada de 3-alil-6-metoxi-quinolin-4-ol (1,20 g, 5,57 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (120 ml) y la mezcla resultante se agita a 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción después se lava sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano:metanol, 80:1, v/v) para producir 2-bromometil-8-metoxi-2,3-dihidro-furo[3,2-c]quinolina en forma de un sólido amarillo claro (1,2 g, 73% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,01-3,60 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 294,0, 296,0 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(8-metoxi-2,3-dihidro-furo[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-azetidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 2-bromometil-8-metoxi-2,3-dihidro-furo[3,2-c]quinolina, éster *terc*-butílico del ácido 3-aminoazetidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,68 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 3H), 2,86 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: [1-(5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidín-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 3-cloro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído:

Se añade una solución de *n*-butillitio (1,6 M en tetrahidrofurano, 0,46 ml, 0,73 mmol, 1,0 equiv.) a -78°C a una solución agitada de 4-bromo-3-cloro-6-metoxi-quinolina (200 mg, 0,73 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de 2 horas de agitación a -78°C, se añade *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante dos horas. Después se evapora el disolvente y el residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml) y agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir 3-cloro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo claro (78 mg, 48% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,69 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 222,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído:

Se añade Selectfluor (2,4 g, 6,77 mmol, 1,5 equiv.) a 10°C a una solución agitada de 3-cloro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído (1,0 g, 4,5 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (50 ml). Después de 24 horas de agitación a 10°C, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 5:1, v/v) para producir 3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (620 mg, 57% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 240,1 [M+H]⁺.

Preparación de 5-fluoro-3-hidroxi-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído:

Se añade tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmol, 0,02 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído (500 mg, 2,10 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (6 ml), seguido de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropilbifenilo (100 mg, 0,21 mmol, 0,1 equiv.) y una solución acuosa de hidróxido potásico 1,6 M (2 ml). La mezcla de reacción se irradia por microondas a 125°C durante 15 minutos, después se añade agua (10 ml), la mezcla resultante se neutraliza con solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 N y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir 5-fluoro-3-hidroxi-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo claro (168 mg, 36% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 13,12 (s, 1H), 10,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 222,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-bromometil-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantreno:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido blanco siguiendo procedimientos descritos en el ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-3-hidroxi-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,6, 10,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,6, 10,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,53 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 326,1, 328,1 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 3-bromometil-5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantreno, éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

MS m/z (+ESI): 537,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-azetidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantreno:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido amarillo claro siguiendo procedimientos descritos en el ejemplo 1 a partir de éster etílico del ácido 6-metoxi-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico (preparación descrita en el documento WO2011073378A1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,24-3,41 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,48 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 324,2, 326,2 [M+H]⁺.

10 Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-azetidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanquecino siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantreno, éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,69 (br, 1H), 8,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 1,9, 9,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 507,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 51: [5-hidroximetil-1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-pirrolidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

25 Preparación de éster metílico del ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un aceite viscoso naranja siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 3-bromometil-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantreno, éster 1-*terc*-butílico éster 2-metílico del ácido 4-amino-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

MS m/z (+ESI): 579,4 [M+H]⁺.

35 Preparación de [5-hidroximetil-1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-pirrolidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Se añade cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 85 µl, 0,17 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster metílico del ácido 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil)-amino]-pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente con agua enfriada en hielo (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml) y agua (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa para producir [5-hidroximetil-1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-tia-9-aza-fenantren-3-ilmetil)-pirrolidín-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blanquecino (14 mg, 16% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 551,2 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 54: [1-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-2-ilmetil)-piperidín-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

55 Preparación de 8-alil-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina:

Se añade aliltributylestannano (7,3 g, 21,9 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 8-bromo-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (5,0 g, 18,3 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,63 g, 0,55 mmol, 0,03 equiv.) y cloruro de litio (2,9 g, 67,6 mmol, 3,7 equiv.). Después de 1 hora de agitación a 105°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra para dar un producto en bruto que se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio al 10% (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 30:1, v/v) para producir 8-alil-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina en forma de un aceite incoloro (2,5 g, 58% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 235,1 [M+H]⁺.

Preparación de 3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propano-1,2-diol:

5 Se añade *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (0,76 g, 64,0 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 8-alil-7-cloro-2-metoxi-[1,5]naftiridina (1,0 g, 4,26 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (40 ml) y agua (4 ml), seguido de óxido de osmio(VI) y potasio dihidrato (80 mg, 0,23 mmol, 0,05 equiv.). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano:metanol, 40:1, v/v) para producir 3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propano-1,2-diol en forma de un sólido amarillo claro (1,1 g, 96% de rendimiento).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 269,1 [M+H]⁺.

Preparación de 1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-2-ol:

20 Se añade imidazol (760 mg, 11,2 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propano-1,2-diol (1,0 g, 3,7 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (150 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml), seguido de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,7 g, 11,2 mmol, 3,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (296 mg, 2,4 mmol, 0,65 equiv.). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1, v/v) para producir 1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-2-ol en forma de un sólido blanco (0,9 g, 63% de rendimiento).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,48-3,27 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), -0,03 (s, 3H), -0,09 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 383,2 [M+H]⁺.

Preparación de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno:

35 Se añade carbonato de cesio (1,4 g, 4,2 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-propan-2-ol (0,8 g, 2,1 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (25 ml), seguido de acetato de paladio (II) (94 mg, 0,42 mmol, 0,2 equiv.) y 2-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-binaftilo racémico (175 mg, 0,42 mmol, 0,2 equiv.). Después de 3 horas de agitación a 105°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra y el residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1, v/v) para producir 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno en forma de un sólido blanco (600 mg, 83% de rendimiento).

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,96 (s, 3), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,49-3,77 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 0,69 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,05 (s, 3H).
MS m/z (+ESI): 347,2 [M+H]⁺.

Preparación de (8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-2-il)-metanol:

50 Se añade una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 N (5 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno (600 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente, el residuo se extrae con diclorometano (3 x 30 ml) y agua (30 ml) y el pH se ajusta a 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir (8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-2-il)-metanol en forma de un sólido blanquecino (400 mg, 99% de rendimiento).

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,48-3,12 (m, 1H).
MS m/z (+ESI): 233,2 [M+H]⁺.

Preparación de 2-bromometil-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno:

65 El compuesto del título se prepara en forma de un sólido blanquecino siguiendo procedimientos descritos en el

ejemplo 1 a partir de (8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftaleno-2-il)-metanol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 1H).

5 MS m/z (+ESI): 295,0, 297,0 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

10 El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 2-bromometil-8-metoxi-1,2-dihidro-3-oxa-5,9-diaza-ciclopenta[a]naftaleno, éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 506,1 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 55: [1-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:**

Preparación de 2-bromometil-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolina:

25 El compuesto del título se prepara en forma de un sólido amarillo claro siguiendo procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 54 a partir de 4-bromo-3-cloro-6-metoxi-quinolina.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,37-3,73 (m, 4H).

30 MS m/z (+ESI): 294,0, 296,0 [M+H]⁺.

Preparación de [1-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

35 El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 1 y en analogía al ejemplo 1 usando 2-bromometil-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolina, éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 505,1 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 59: {*trans*-4-[hidroxi-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:**

Preparación de 3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-propano-1,2-diol:

50 El compuesto del título se prepara en forma de un sólido gris siguiendo procedimientos descritos en el ejemplo 54 a partir de 4-bromo-3-cloro-6-metoxi-quinolina.

MS m/z (+ESI): 268,1 [M+H]⁺.

Preparación de (3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-acetaldehído:

55 Se añade gota a gota una solución de peryodato sódico (2,88 g, 13,5 mmol, 1,2 equiv.) en agua (30 ml) a 0°C a una solución agitada de 3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-propano-1,2-diol (3,0 g, 11,2 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (50 ml) y agua (20 ml). Después de 30 minutos de agitación a 0°C la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir (3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-acetaldehído en forma de un sólido pardo claro (2,6 g, 99% de rendimiento).

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,78 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

65 MS m/z (+ESI): 236,1 [M+H]⁺.

Preparación de 2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etanol:

Se añade por partes borohidruro sódico (2,09 g, 55,2 mmol, 1,0 equiv.) a 0°C a una suspensión agitada de (3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-acetaldehído (13,0 g, 55,2 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (200 ml). Después de 1 hora de agitación a 0°C, se añade acetona (50 ml) para detener la reacción. Se retiran los disolventes y el producto en bruto resultante se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano:metanol, 50:1, v/v) para producir 2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etanol en forma de un sólido amarillo (13,1 g, 99% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H).
MS m/z (+ESI): 238,2 [M+H]⁺.

Preparación de 4-(2-bromo-etil)-3-cloro-6-metoxi-quinolina:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido gris claro siguiendo procedimientos descritos en el ejemplo 1 a partir de 2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etanol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,70 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,64 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 300,0, 302,2 [M+H]⁺.

Preparación de bromuro de [2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-trifenil-fosfonio:

Se añade trifenilfosfina (27,7 g, 106,0 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-(2-bromo-etil)-3-cloro-6-metoxi-quinolina (10,6 g, 35,3 mmol, 1,0 equiv.) en *p*-xileno (200 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con acetato de etilo (50 ml) para producir bromuro de [2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-trifenil-fosfonio en forma de un sólido amarillo claro (18,2 g, 92% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,74 (s, 1H), 7,82-8,05 (m, 16H), 7,46 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,35 (m, 2H).
MS m/z (+ESI): 482,2 [M-Br]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-propenil]-ciclohexil}-carbámico:

Se añade gota a gota hexametildisilazida sódica (1,0 M en tetrahidrofurano, 3,27 ml, 3,27 mmol, 2,3 equiv.) a -78°C a una solución agitada de bromuro de [2-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-etil]-trifenil-fosfonio (800 g, 1,42 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción después se agita durante 45 minutos a -10°C antes de bajar la temperatura hasta -78°C seguido de la adición de éster *terc*-butílico del ácido (*trans*-4-formil-ciclohexil)-carbámico (420 mg, 1,85 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción entonces se agita a 0°C durante 1 hora, se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 8:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-propenil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanquecino (374 mg, 61% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,31-5,40 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,96 (m, 5H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,18-1,35 (m, 3H).
MS m/z (+ESI): 431,3 [M+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1,2-dihidroxi-propil]-ciclohexil}-carbámico:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido blanquecino siguiendo procedimientos descritos en el ejemplo 54 a partir de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-propenil]-ciclohexil}-carbámico.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,03-1,22 (m, 3H).
MS m/z (+ESI): 465,3 [M+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[hidroxi-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-carbámico:

Se añade carbonato de cesio (3,1 g, 9,46 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[3-(3-cloro-6-metoxi-quinolin-4-il)-1,2-dihidroxi-propil]-ciclohexil}-carbámico (2,2 g, 4,73 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (70 ml), seguido de acetato de paladio (II) (159 mg, 0,71 mmol, 0,15 equiv.) y 2-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-binaftilo racémico (283 mg, 0,71 mmol, 0,15 equiv.). Después de 3 horas de agitación a 100°C, se retira el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[hidroxi-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido gris claro (1,35 g, 67% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,11-1,24 (m, 4H).
MS m/z (+ESI): 429,3 [M+H]⁺.

Preparación de {*trans*-4-[hidroxi-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 5 y en analogía al ejemplo 1 usando éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[hidroxi-(8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-carbámico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 4H).
MS m/z (+ESI): 520,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-c]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de éster dietílico del ácido (3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-fosfónico:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido blanquecino siguiendo el esquema 3 y en analogía a los ejemplos 1 y 13 usando 3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina-4-carbaldehído como material de partida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,74 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (m, 6H), 1,08 (m, 6H).
MS m/z (+ESI): 362,1 [M+H]⁺.

Preparación de ácido (2*S*,5*R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un sólido blanco siguiendo procedimientos descritos en *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2418-2427 usando tri-*O*-acetil-*D*-glucal como material de partida.

MS m/z (-ESI): 244,1 [M-H]⁻.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-diazo-acetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

Se añade gota a gota cloroformiato de etilo (605 µl, 6,36 mmol, 1,2 equiv.) a 0°C a una solución agitada de ácido (2*S*,5*R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-carboxílico (1,3 g, 5,30 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (1,38 ml, 7,95 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfría hasta -20°C antes de la adición de diazometano (solución 2,0 M en éter dietílico, 26,5 ml, 53,0 mmol, 10,0 equiv.). Después de 15 horas de agitación a -20°C, la mezcla de reacción se acidifica cuidadosamente a pH 6 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N y después se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 3:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-diazo-acetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido blanco (1,14 g, 80% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 214,2 [M-56+H]⁺.

Preparación de éster metílico del ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-il)-acético:

Se añade una solución de trifluoroacetato de plata (124 mg, 0,56 mmol, 0,4 equiv.) en trietilamina (0,5 ml) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-diazo-acetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (380 mg, 1,41 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retiran los disolventes y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (gel

de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1 a 3:1, v/v) para producir éster metílico del ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-acético en forma de un sólido blanco (200 mg, 52% de rendimiento).

MS m/z (+ESI): 218,2 [M-56+H]⁺.

5

Preparación de ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-acético:

Se añade hidróxido de litio monohidrato (61 mg, 1,46 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster metílico del ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-acético (200 mg, 0,73 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se evaporan los disolventes, el residuo se acidifica hasta pH 2 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M y la capa acuosa resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para producir ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-acético en forma de un aceite incoloro (150 mg, 79% de rendimiento).

15

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,05 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 2H), 1,27-2,08 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

20

Se añade gota a gota una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano en tetrahydrofurano (2,0 M, 289 µl, 0,58 mmol, 3,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de ácido (2*S*,5*R*)-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-tetrahydro-piran-2-il)-acético (50 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahydrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade cuidadosamente metanol (2 ml) a la mezcla de reacción que después se evapora, se trata repetidamente con metanol y se concentra a sequedad para producir éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido blanco (47 mg, 99% de rendimiento).

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,20-1,70 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).

30

MS m/z (+ESI): 190,1 [M-56+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

Se añade gota a gota peryodinano de Dess-Martin (162 mg, 0,38 mmol, 2,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico (47 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agita 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añade una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (2 ml), seguido de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 10:1 a 1:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido blanco (20 mg, 43% de rendimiento).

35

40

45 MS m/z (+ESI): 188,1 [M-56+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-alil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

Se añade gota a gota una solución de *n*-butillitio (1,6 M en *n*-hexano, 4,72 ml, 7,55 mmol, 1,5 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster dietílico del ácido (3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-fosfónico (1,82 g, 5,03 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahydrofurano (130 ml). Después de 2 horas de agitación a 0°C, se añade gota a gota una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico (1,22 g, 5,03 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahydrofurano (30 ml) en 2 minutos. Después de 10 minutos de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se inactiva con agua (10 ml). Después se evapora el disolvente y el residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 10:1 a 1:1, v/v) para producir éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-alil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido rojo claro (1,82 g, 80% de rendimiento).

50

55

60

MS m/z (+ESI): 451,2 [M+H]⁺.

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-il)-2,3-dihidroxi-propil]-tetrahydro-piran-3-il]-carbámico:

65

Se añade gota a gota una solución de tetróxido de osmio (482 mg, 1,89 mmol, 0,3 equiv.) en *tert*-butanol (10 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-{6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)-alil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (2,85 g, 6,32 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (40 ml), *tert*-butanol (40 ml) y agua (4 ml), seguido de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (2,22 g, 18,96 mmol, 3,0 equiv.). Después de 16 horas de agitación a 40°C, la mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 5:1 a 1:1, v/v) para producir éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-{6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)-2,3-dihidropropil]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico en forma de una espuma amarilla clara (2,40 g, 78% de rendimiento).

MS *m/z* (+ESI): 485,1 [M+H]⁺.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-1-hidroxi-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

Se añade *tert*-butóxido potásico (231 mg, 2,06 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-[3-(3-cloro-5-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il)-2,3-dihidropropil]-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (500 mg, 1,03 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (50 ml), seguido de acetato de paladio (II) (93 mg, 0,41 mmol, 0,4 equiv.) y 2-di-*tert*-butilfosfino-1,1'-binaftilo racémico (164 mg, 0,41 mmol, 0,4 equiv.). Después de 16 horas de agitación a 100°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 5:1, v/v) para producir éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-1-hidroxi-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo (260 mg, 56% de rendimiento).

MS *m/z* (+ESI): 449,2 [M+H]⁺.

Preparación de 2-(2*S*,5*R*)-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-1-il éster del ácido acético:

Se añaden 4-dimetilaminopiridina (16 mg, 0,13 mmol, 0,5 equiv.) y trietilamina (112 µl, 0,80 mmol, 3,0 equiv.) a 0°C a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-1-hidroxi-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico (120 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml), seguido de anhídrido acético (38 µl, 0,40 mmol, 1,5 equiv.). Después de 1 hora de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se inactiva con etanol (1 ml), se evaporan los disolventes para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 5:1 a 1:1, v/v) para producir 2-(2*S*,5*R*)-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-1-il éster del ácido acético en forma de un sólido amarillo claro (89 mg, 68% de rendimiento).

MS *m/z* (+ESI): 491,2 [M+H]⁺.

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico:

Se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (833 mg, 3,67 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-(2*S*,5*R*)-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-1-il éster del ácido acético (360 mg, 0,73 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (60 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se extrae con diclorometano (3 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: *n*-hexano:acetato de etilo, 10:1 a 1:1, v/v) para producir éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (75 mg, 24% de rendimiento).

¹¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,39 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 1,30-2,50 (m, 6H), 1,39 (s, 9H).

MS *m/z* (+ESI): 433,3 [M+H]⁺.

Preparación de (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se prepara en forma de un polvo liofilizado blanquecino siguiendo el esquema 3 y en analogía al ejemplo 13 usando éster *tert*-butílico del ácido (3*R*,6*S*)-[6-(9-fluoro-8-metoxi-1,2-dihidro-furo[2,3-*c*]quinolin-2-ilmetil)-tetrahidro-piran-3-il]-carbámico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico como material de partida.

ES 2 596 369 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,4, 9,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 5,19 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).

5 MS m/z (+ESI): 524,2 [M+H]⁺.

Los ejemplos enumerados en la siguiente tabla se preparan usando procedimientos descritos previamente:

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Ejemplo de referencia para preparación	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	MS m/z (+ESI)
2	1	1	11,37 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,07-2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,58 (m, 2H)	505,6 [M+H] ⁺
3	1	1	10,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)	504,6 [M+H] ⁺
4	1	1	11,01 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,07-2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,57 (m, 2H)	521,6 [M+H] ⁺
5	1	1	11,41 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 4H), 1,66 (m, 1H)	491,6 [M+H] ⁺
6	1	1	10,68 (s, 1H), 8,47 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 1,6, 8,9 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,40-2,97 (m, 7H, solapa con el pico de DMSO), 2,34 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 1H)	506,5 [M+H] ⁺
7	1	1	10,67 (s, 1H), 8,41 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 0,5, 8,9 Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 1,2, 9,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,02 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,67-3,00 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 1,86-2,08 (m, 2H), 1,68-1,86 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H)	520,6 [M+H] ⁺
8	1	1	8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,29 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)	491,6 [M+H] ⁺
9	1	1	8,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,2, 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 3,7, 5,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,67 (m, 2H)	506,5 [M+H] ⁺
10	1	1	10,67 (br, 1H), 8,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,16 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,83-2,00 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,23 (m, 2H)	534,6 [M+H] ⁺

ES 2 596 369 T3

11	1	1	10,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,67-2,87 (m, 3H), 2,35 (m, 3H), 1,75-2,07 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 0,99 (m, 1H)	534,6 [M+H] ⁺
12	1	1	10,69 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 8,1, 18,0 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H)	492,5 [M+H] ⁺
14	3	13	-	489,5 [M+H] ⁺
15	1	1	11,23 (br, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00 (m, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 7,4, 17,9 Hz, 1H), 2,69 (m, 1H)	531,5 [M+H] ⁺
16	3	13	11,39 (br, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 7,9, 16,8 Hz, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,17 (m, 2H)	490,5 [M+H] ⁺
19	1	1	-	563,2 [M+H] ⁺
21	1	1	-	519,2 [M+H] ⁺
22	1	1	-	505,1 [M+H] ⁺
23	1	1	10,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, J	519,2 [M+H] ⁺
			= 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 0,7, 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,7, 6,4 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,93 (2s, 3H), 3,51 (2s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,64-2,98 (m, 3H), 2,41 (m, 3H), 1,86-2,08 (m, 2H), 1,68-1,86 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H)	
24	1	1	10,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 2,2, 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,7, 5,8 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 7,9, 10,5 Hz, 1H), 3,92 (2s, 3H), 3,53 (2s, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,33-2,78 (m, 7H, solapa con el pico de DMSO), 2,18 (m, 1H), 1,81 (m, 1H)	505,2 [M+H] ⁺
25	1	1	-	491,2 [M+H] ⁺
26	1	1	10,67 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 0,9, 9,1 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,21 (ddd, J = 0,8, 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,94 (2s, 3H), 3,49 (2s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,62-2,87 (m, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,75-2,07 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,01 (m, 1H)	533,3 [M+H] ⁺
27	1	1	8,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,2, 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,7, 5,0 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (2s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 1,97-2,12 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,67 (m, 2H)	505,2 [M+H] ⁺
28	1	1	8,35 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m,	490,2 [M+H] ⁺

ES 2 596 369 T3

			3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	
29	1	1	10,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,98 (m,	519,2 [M+H] ⁺
			1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H)	
30	1	1	10,81 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	503,2 [M+H] ⁺
32	3	18	10,90 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 7,9, 16,8 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,05 (m, 4H)	476,2 [M+H] ⁺
33	3	18	10,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (dd, J = 7,9, 16,8 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,04 (m, 4H)	491,2 [M+H] ⁺
35	1	18	-	489,3 [M+H] ⁺
37	1	1	8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 0,6, 5,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 1,97-2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 2H)	494,2 [M+H] ⁺
38	1	1	-	504,3 [M+H] ⁺
40	1	1	10,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)	505,2 [M+H] ⁺
41	4	36	10,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,33	518,2 [M+H] ⁺
			(m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,29-1,48 (m, 4H), 1,05 (m, 2H)	
42	2	31	10,81 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 2H)	502,3 [M+H] ⁺
43	1	1	8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,86-3,02 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)	505,2 [M+H] ⁺
44	1	1	10,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 7,0, 11,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 3,4, 9,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,33 (dt, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,62-3,07 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 1H)	491,1 [M+H] ⁺
46	1	1	10,82 (br, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78	521,2

ES 2 596 369 T3

			(dd, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,36 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H)	[M+H] ⁺
47	1	1	10,69 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 3H).	509,1 [M+H] ⁺
48	2	31	10,76 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 3H), 4,03 (m, 1H),	503,1 [M+H] ⁺
			4,00 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 1H)	
50	1	1	-	521,1 [M+H] ⁺
52	1	1	10,67 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)	535,2 [M+H] ⁺
53	1	1	-	535,1 [M+H] ⁺
56	1	1	10,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)	489,1 [M+H] ⁺
57	2	31	10,76 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (m, 1H)	488,0 [M+H] ⁺
58	1	1	10,68 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,86 (m, 2H)	478,4 [M+H] ⁺
60	1	1	10,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 4,7, 9,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 4,0, 9,1 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,72-3,02 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H)	492,4 [M+H] ⁺
61	2	31 & 51	10,77 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (m, 1H)	533,1 [M+H] ⁺
62	1	34	10,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9,0 Hz,	523,1 [M+H] ⁺
			1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,34 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,31 (m, 2H)	
63	1	1	8,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,73 (m, 4H)	508,1 [M+H] ⁺
64	2	31	10,76 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,66 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,01 (s,	489,0 [M+H] ⁺

ES 2 596 369 T3

			3H), 3,67 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (m, 1H)	
65	1	1	-	493,1 [M+H] ⁺
66	1	1	10,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)	490,1 [M+H] ⁺
67	2	31	10,80 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,64 (m, 1H)	520,1 [M+H] ⁺
68	2	31 & 51	10,78 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,78 (m, 2H)	532,5 [M+H] ⁺
69	2	31 & 51	10,77 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,86 (m, 2H)	532,4 [M+H] ⁺
70	1	1	10,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)	519,2 [M+H] ⁺
71	2	31	-	534,2 [M+H] ⁺
72	2	18 & 31	-	502,1 [M+H] ⁺
73	2	18 & 31	-	502,1 [M+H] ⁺
74	2	31	-	517,1 [M+H] ⁺
75	2	31	-	517,2 [M+H] ⁺
76	5	1	11,35 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 4H)	505,2 [M+H] ⁺
78	3	18	10,53 (s, 1H), 8,52 (2s, 1H), 7,82 (dt, J = 1,3, 9,3 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 1,3, 9,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,99 (2s, 3H), 3,65-3,85 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,45 (2s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,65-2,10 (m, 5H), 1,24 (m, 2H)	510,2 [M+H] ⁺

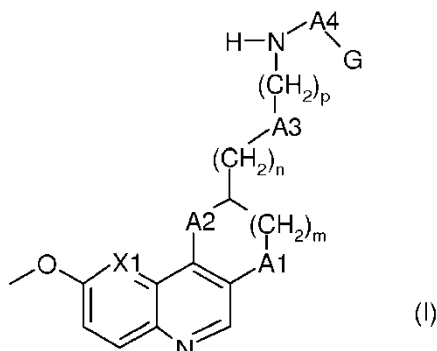
Ensayo de actividad antimicrobiana

- 5 La actividad antibacteriana de los compuestos se determina por el método de concentración inhibidora mínima (MIC). Las MIC para todas las bacterias excepto neumococos y *Haemophilus influenzae* se obtienen por microdilución en caldo con caldo de Mueller-Hinton de cationes ajustados (CAMHB; BBL), de acuerdo con las directrices CLSI (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5ª ed.; norma aprobada M7-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.), con las siguientes modificaciones: (i) para neumococos se suplementa CAMHB con suero de caballo al 5% (v/v); (ii) para *Haemophilus influenzae* se suplementa CAMHB con enriquecimiento de Fildes (BBL) al 5% (v/v) (Pankuch, G. A., Hoellman, D. B., Lin, G., Bajaksouzian, S., Jacobs, M. R., y Appelbaum, P. C. 1998, Activity of HMR 3647 compared to those of five agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by MIC determination and time-kill assay. Antimicrob. Agents Chemother. 42:3032-3034). Las placas de
- 10

microtitulación se incuban a 35°C en aire ambiental durante 20 a 24 h, después se inspeccionan usando un lector de placa de microtitulación iluminado equipado con un espejo de aumento (MIC 2000; Cooke Laboratory Products, Alexandria, Va). Los compuestos de la presente invención se ensayan contra varias cepas bacterianas que comprenden algunas *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*,
5 *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*; *Enterobacter cloacae* y *Streptococcus pneumoniae*. Todos los compuestos ejemplificados tienen valores de MIC para *Staphylococcus aureus* ATCC29213 o *Staphylococcus epidermidis* ATCC14990 inferiores o iguales a 8 mg/l. Los ejemplos 1-7, 10, 12, 14-16, 19, 23, 24, 27-34, 36-45, 47, 49-56, 58-61, 64, 66, 68-71, 73-75 mostraron un valor de MIC de 8 mg/l o inferior para *Streptococcus pneumoniae*
10 ATCC49619. Los ejemplos 1-4, 6, 12, 21, 24, 25, 29, 30, 32, 38, 66 mostraron un valor de MIC de 8 mg/l o inferior para *Escherichia coli* ATCC25922.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en la que

A1 representa -O-, -S- o -CH₂-;

A2 representa -CH₂- u -O-;

10 A3 representa cicloalquileo C₃-C₈; heterociclodiiilo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno u oxígeno, estando dicho grupo A3 sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano, NO₂,

15 A4 representa -C(=O)-;

G representa un grupo arilo o heteroarilo al que pueden condensarse adicionalmente anillos cicloalcano y/o heterocicloalcano, en la que los grupos arilo contienen uno o más anillos y de 6 a 14 átomos de carbono, los grupos heteroarilo contienen uno o más anillos y de 5 a 14 átomos en el anillo que contienen uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, los grupos cicloalcano son grupos cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen uno o más anillos y de 3 a 14 átomos de carbono y los grupos heterocicloalcano son grupos cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen uno o más anillos y de 3 a 14 átomos de carbono, en la que uno o más átomos de carbono en el anillo están remplazados cada uno independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y dichos grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, SH, NH₂, ciano y NO₂ y en el caso de grupos heteroarilo además grupos heteroarilo sin sustituir y dichos grupos cicloalcano o heterocicloalcano están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH ciano y NO₂;

30 X1 representa un átomo de nitrógeno o CR1;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

m es 0 o 1;

n es 1; el grupo -(CH₂)_n- está sin sustituir; y

p es 0 o 1;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X1 representa -CF- o, preferiblemente, un átomo de nitrógeno, o -CH-.

40 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

A1 representa -S- o preferiblemente -O-.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

45

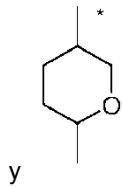
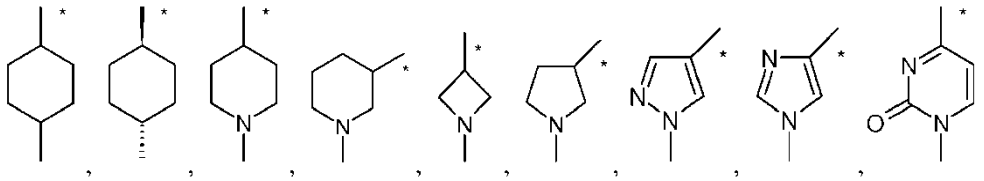
A2 representa -CH₂-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

A3 es un grupo ciclohexileno o un heterociclodiiilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno u oxígeno como heteroátomos.

50 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

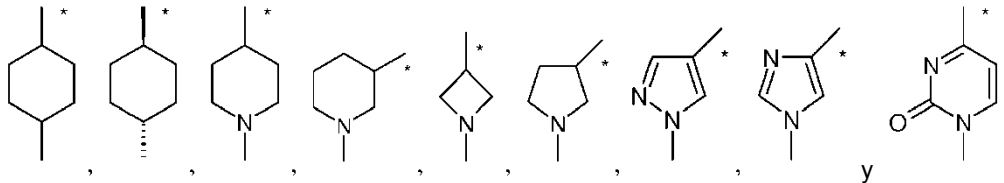
A3 se selecciona de:



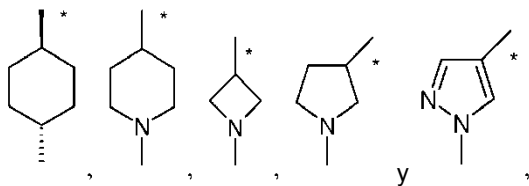
5 en los que
* indica el enlace al grupo $(CH_2)_p$ en la fórmula I.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A3 se selecciona de

10



o, más preferiblemente, de



15

en los que
* indica el enlace al grupo $(CH_2)_p$ en la fórmula I.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A3 está sin sustituir.

20

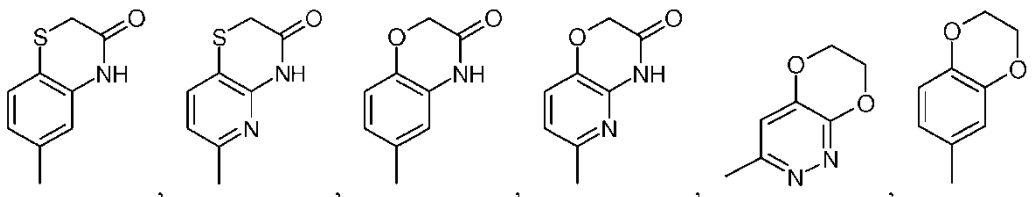
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que m es 1.

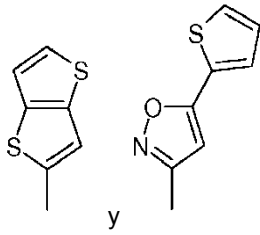
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que p es 0.

25

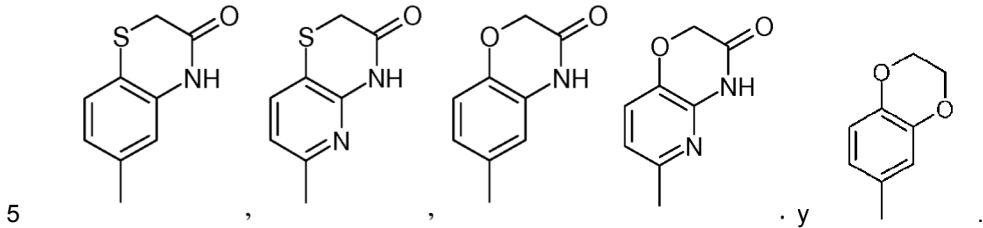
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que G se selecciona de un grupo of fórmula:

30



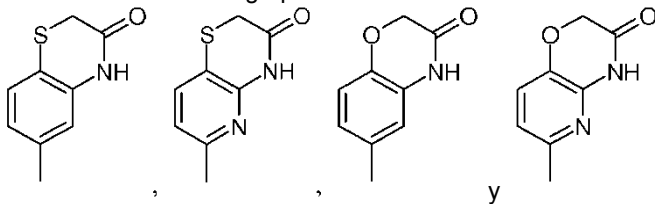


o, más preferiblemente, de fórmula



5

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que G se selecciona de un grupo de fórmula:

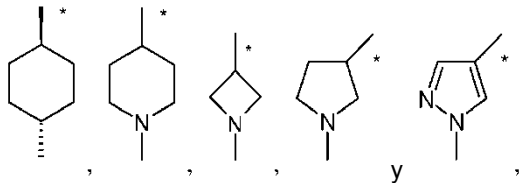


10

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 9 o 10, que tiene 2 o más, preferiblemente todas, las siguientes características en combinación:

15

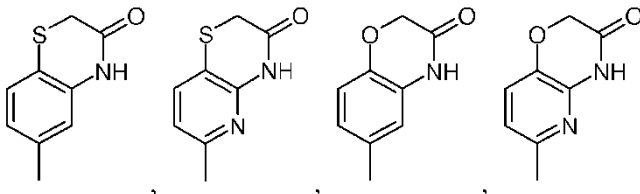
- (a) X1 es un átomo de nitrógeno, -CH- o -CF-, más preferiblemente un átomo de nitrógeno, -CH-;
- (b) A1 es -O-;
- (c) A2 es -CH₂-;
- (d) A3 es



20

- en los que
- * indica el enlace al grupo (CH₂)_p en la fórmula I;
- (e) A3 está sin sustituir; y/o
- (f) G se selecciona de un grupo de fórmula:

25

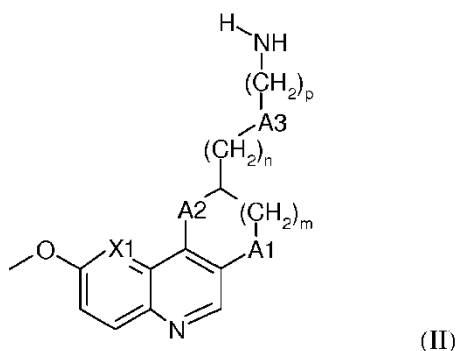


30

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que X1 es un átomo de nitrógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que X1 es -CH-.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que un compuesto de fórmula II

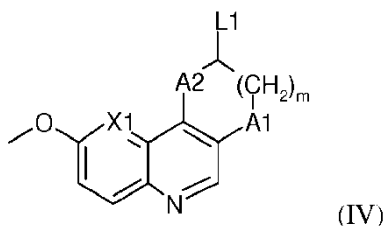


5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

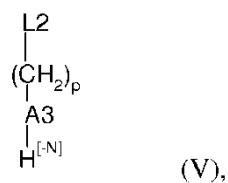


10 para generar el compuesto de fórmula I, en cuyas fórmulas X1, A1, A2, A3, G, m, n y p son como en la fórmula I, y L0 se selecciona de -COOH y -COCl.

15 17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en cuyo proceso un compuesto de fórmula IV

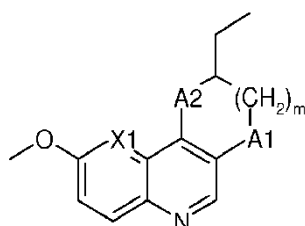


20 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



25 en cuyas fórmulas X1, A1, A2, m y p son como en la fórmula I, L1 se selecciona de -CH₂Y o -CHO, Y es un grupo saliente, en particular mesilato, tosilato, triflato o halógeno, A3 es un grupo heterociclodiólo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno u oxígeno, siendo al menos uno de dichos heteroátomos un átomo de nitrógeno, estando unido dicho grupo A3 al resto

30

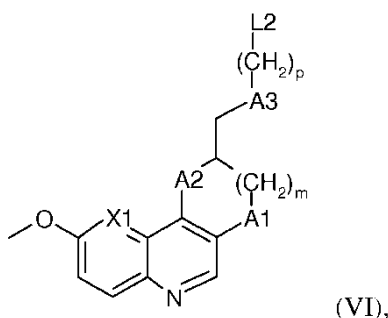


35 en la fórmula I mediante un átomo de nitrógeno del anillo de A3 y que está sin sustituir o sustituido por uno o más

sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente de los otros de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di(alquil C₁-C₄)amino, OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, ciano, NO₂,

H^[N] en la fórmula V representa un átomo de hidrógeno unido a dicho átomo de nitrógeno del anillo de A3, y L2 es nitro o N(H)E, y

E es -A4-G, siendo A4 y G como se define en la fórmula I, o un grupo protector de amino PG1, en particular aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo o bencilo, para generar el compuesto de fórmula I cuando E es -A4-G, o un compuesto de fórmula VI



en la que

X1, A1, A2, A3, m y p son como se han definido anteriormente, y

L2 es nitro o N(H)E, siendo E dicho grupo protector de amino PG1, y,

cuando L2 es nitro, dicho grupo nitro se reduce a un grupo amino y el derivado amino obtenido se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula III



en la que

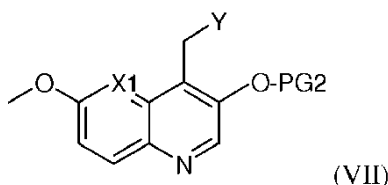
G es como se define en la fórmula I, y

L0 se selecciona de -COOH y -COCl; o,

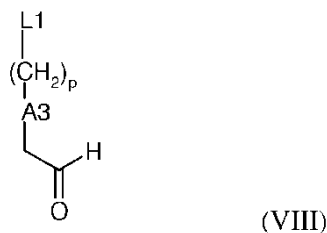
cuando L2 es N(H)E y E es un grupo protector de amino PG1, dicho grupo protector se retira y el intermedio desprotegido se hace reaccionar adicionalmente con dicho compuesto de fórmula III, para generar el compuesto de fórmula I.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 a 15, en cuya fórmula I A1 es -O-, A2 es -CH₂- y m es 0,

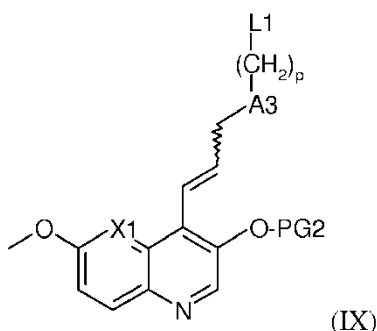
en cuyo proceso un compuesto de fórmula VII



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



para generar un compuesto de fórmula IX



en cuyas fórmulas

X1, A3 y p son como en la fórmula I,

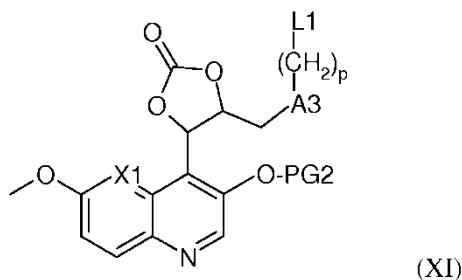
5 L1 es nitro o N(H)E, y

E es un grupo protector de amino PG1 o un grupo de fórmula -A4-G, en la que

A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I,

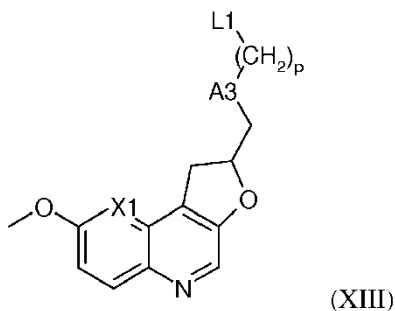
Y es una sal fosfonio o un grupo fosfonato,

10 PG2 es un grupo protector de fenol, en particular bencilo, alilo, tetrahidropiraniilo, *tert*-butil dimetilsililo, y el compuesto de fórmula IX se convierte adicionalmente en un compuesto de fórmula XI



en la que X1, PG2, A3, L1 y p son como se han definido anteriormente,

15 convirtiéndose después dicho compuesto de fórmula XI en el compuesto de fórmula I, cuando E es -A4-G, o un compuesto de fórmula XIII



20 en la que X1, A3 y p son como se han definido anteriormente y

L1 es nitro o N(H)E, siendo E dicho grupo protector de amino PG1, y,

cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro se reduce a un grupo amino y el derivado amino obtenido se hace reaccionar

adicionalmente con un compuesto de fórmula III

25 G-L0 (III)

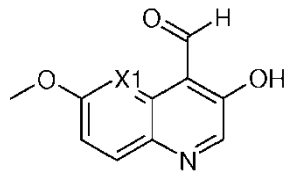
en la que

G es como en la fórmula I, y

L0 se selecciona de -COOH y -COCl; o,

30 cuando L1 es N(H)E siendo E un grupo protector de amino PG1, dicho grupo protector se retira y el intermedio desprotegido se hace reaccionar adicionalmente con dicho compuesto de fórmula III para generar el compuesto de fórmula I.

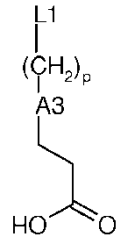
35 19. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en cuya fórmula I A1 es -O-, A2 es -CH2- y m es 1, en cuyo proceso un compuesto de fórmula XV



(XV)

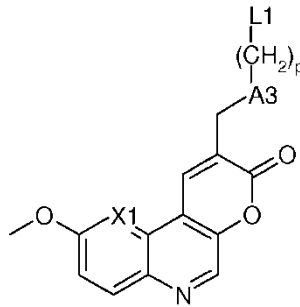
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVI

5



(XVI)

para generar un compuesto de fórmula XVII



(XVII)

10

en cuyas fórmulas

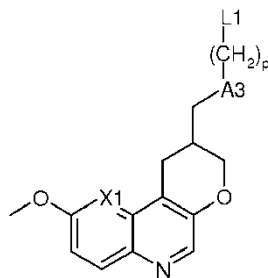
X1, A3 y p son como en la fórmula I,

L1 es nitro o N(H)E, y

15 E es un grupo protector de amino PG1 o un grupo de fórmula -A4-G, en la que

A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I,

convirtiéndose dicho compuesto de fórmula XVII en el compuesto de fórmula I, cuando E es -A4-G, o un compuesto de fórmula XIX



(XIX)

20

en la que X1, A3 y p son como se han definido anteriormente y

L1 es nitro o N(H)E, siendo E dicho grupo protector de amino PG1, y,

25 cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro se reduce a un grupo amino y el derivado amino obtenido se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula III



en la que

30 G es como se define en la fórmula I, y

L0 se selecciona de -COOH y -COCl; o,

cuando L1 es N(H)E siendo E un grupo protector de amino PG1, dicho grupo protector se retira y el intermedio

desprotegido se hace reaccionar adicionalmente con dicho compuesto de fórmula III para generar el compuesto de fórmula I.

- 5 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.
- 10 22. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias patogénicas Gram-positivas y Gram-negativas como, en particular, estafilococos, estreptococos, enterococos o *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* o *Acinetobacter baumannii*.
- 15 23. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por las siguientes cepas bacterianas: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Streptococcus pneumoniae*.