

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 363**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/538	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 491/04	(2006.01)	
C07D 497/04	(2006.01)	
C07D 498/04	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
C07D 519/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2007 PCT/EP2007/057422**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2008 WO08009700**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007 E 07802383 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2044077**

54 Título: **Derivados y análogos de N-etilquinolonas y de N-etilazaquinolonas**

30 Prioridad:

20.07.2006 US 807850 P
20.04.2007 US 913057 P
18.05.2007 EP 07381041

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BALLELL, LLUIS; BARROS, DAVID;
BROOKS, GERALD;
CASTRO PICHEL, JULIA;
DABBS, STEVEN; DAINES, ROBERT, A;
DAVIES, DAVID, THOMAS;
FIANDOR ROMAN, JOSE MARIA;
GIORDANO, ILARIA;
HENNESSY, ALAN, JOSEPH;
HOFFMAN, JAMES, B;
JONES, GRAHAM, ELGIN;
MILES, TIMOTHY, JAMES;
PEARSON, NEIL, DAVID;
PENDRAK, ISRAIL;
REMUINAN BLANCO, MODESTO, J;
ROSSI, JASON, ANTHONY y
ZHANG, LIHUA(LILY)

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 363 T3

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

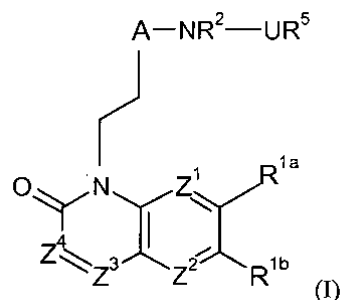
DESCRIPCIÓN

Derivados y análogos de N-etilquinolonas y de N-etilazaquinolonas

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones que los contienen y a su uso como antibacterianos, incluyendo el tratamiento de tuberculosis.

5 El documento WO02/08224, el documento WO02/50061, el documento WO02/56882, el documento WO02/96907, el documento WO2003087098, el documento WO2003010138, el documento WO2003064421, el documento WO2003064431, el documento WO2004002992, el documento WO2004002490, el documento WO2004014361, el documento WO2004041210, el documento WO2004096982, el documento WO2002050036, el documento WO2004058144, el documento WO2004087145, el documento WO06002047, el documento WO06014580, el documento WO06010040, el documento WO06017326, el documento WO06012396, el documento WO06017468, el documento WO06020561, el documento WO01/25227, el documento WO02/40474, el documento WO02/07572, el documento WO2004035569, el documento WO2004089947, el documento WO04024712, el documento WO04024713, el documento WO04087647, el documento WO2005016916, el documento WO2005097781, el documento WO06010831, el documento WO04035569, el documento WO04089947, el documento WO06021448, el documento WO06032466, el documento WO06038172, el documento WO06046552, el documento WO06134378 y el documento WO06137485 el documento EP1893599, el documento EP1900732, el documento EP2022793, desvelan derivados de quinolina, de naftiridina, de morfolina, de ciclohexano, de piperidina, de piperazina, de N-etilquinolona y de N-etilazaquinolona que tienen una actividad antibacteriana.

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



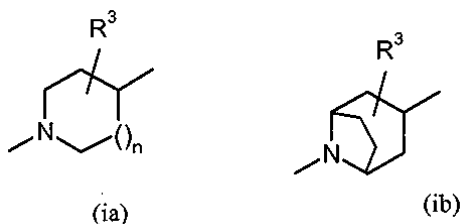
en la que:

dos de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 son independientemente CR^{1c} o N y el resto son independientemente CR^{1c} ; o

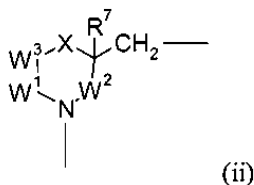
Z^3 y Z^4 representan conjuntamente S y uno de Z^1 y Z^2 es CR^{1c} o N y el otro es independientemente CR^{1c} ;

25 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se eligen independientemente entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); alquilo (C_{1-5}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); hidroxialquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo (C_{1-6}) o alquilsulfonilo (C_{1-6}); o aminocarbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}); o dos de R^{1a} y R^{1c} en átomos de carbono adyacentes pueden formar conjuntamente un grupo etilendioxi;

30 R^2 es hidrógeno, o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y según se define a continuación; A es un grupo (i):



en el que: R^3 es según se ha definido para R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} o es oxo o aminometilo y n es 1 o 2; o A es un grupo (ii)



W^1 , W^2 y W^3 son CR^4R^8 ;
o W^2 y W^3 son CR^4R^8 y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.
X es O, CR^4R^8 o NR^6 ;

un R^4 es según se ha definido para R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} y el resto y R^8 son hidrógeno, o un R^4 y R^8 son conjuntamente oxo y el resto son hidrógeno;

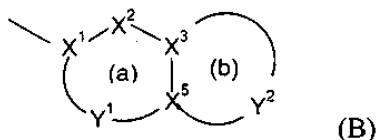
R^6 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}); o junto con R^2 forma Y;

R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6});

Y es $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; (C=O); CR^4R^8 ; $CR^4R^8(C=O)$; o (C=O) CR^4R^8 ; o cuando X es CR^4R^8 , R^8 y R^7 representan conjuntamente un enlace;

U se selecciona entre CO y CH_2 ; y

R^5 es un sistema anular bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, en el que el anillo heterocíclico (B) tiene un anillo aromático (a) que es un pirimidino opcionalmente sustituido en el que:

X^1 es C;

X^2 es N;

X^3 y X^5 son C; y

Y^1 es un grupo conector de 2 átomos -N- CR^{14} -;

y el anillo (b) no aromático e Y^2 es un grupo conector de 3-4 átomos, siendo cada átomo de Y^2 seleccionado independientemente entre N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} o $CR^{14}R^{15}$ incluyendo al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} unido a X^5 , en el que R^{13} es distinto a hidrógeno, y bien NHCO unido a través de un N a X^3 , u O, S, CH_2 o NH unido a X^3 ; cada uno de R^{14} y R^{15} se elige independientemente entre: H; alquiltio (C_{1-4}); halo; carboxialquilo (C_{1-4}); alquilo (C_{1-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}); hidroxi; hidroxialquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido con alquilo (C_{1-4}); o

R^{14} y R^{15} pueden representar conjuntamente oxo;

cada R^{13} es independientemente H; trifluorometilo; alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), halo o trifluorometilo; alqueno (C_{2-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alquilsulfonilo (C_{1-6}); aminocarbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente mono o disustituido con alquilo (C_{1-4}); cada x es independientemente 0, 1 o 2.

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) distinto a un compuesto en el que:

Z^3 y Z^4 representan conjuntamente S y uno de Z^1 y Z^2 es CR^{1c} o N y el otro es independientemente CR^{1c} ; y/o

R^3 es aminometilo;

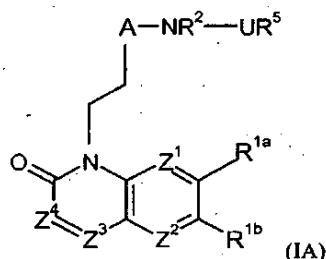
o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable

Un procedimiento para el tratamiento de infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis en mamíferos, particularmente en el ser humano, comprende la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, incluyendo la tuberculosis, en mamíferos.

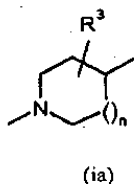
La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable:

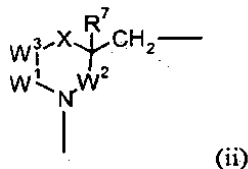


en el que:

- 5 dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 son independientemente CR^{1c} o N y el resto son independientemente CR^{1c} ;
 Z^4 es CH;
 R^{1a} es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxi sustituido con alquilo (C_{1-6});
 R^{1b} es hidrógeno;
 cuando Z^3 es CR^{1c} , R^{1c} es hidrógeno;
 cuando Z^1 o Z^2 es CR^{1c} , R^{1c} es hidrógeno;
 10 R^2 es hidrógeno;
 A es un grupo (ia):



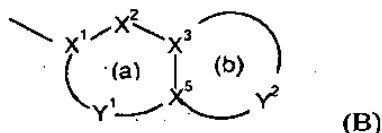
- 15 en el que: R^3 es hidrógeno o hidroxi y n es 1;
 o A es un grupo (ii)



- 20 W^1 , W^2 y W^3 son CH_2 ;
 o W^2 y W^3 son CH_2 y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.
 X es O o CR^4R^8 ;
 R^4 es hidrógeno o hidroxi;
 R^8 es hidrógeno;
 R^7 es hidrógeno;

U se selecciona entre CO, y CH_2 y

R^5 es un sistema anular bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo en que el anillo (a) es aromático y (b) no es aromático;

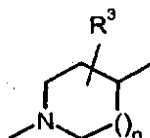
- 30 X^1 es C;
 X^2 es N;
 X^3 y X^5 son ambos C;
 Y^1 es un grupo conector de 2 átomos -N- CR^{14} -;
 Y^2 es un grupo conector de 3 o 4 átomos, siendo cada átomo de Y^2 independientemente seleccionado entre

NR^{13} , O, S, CO o $\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$ incluyendo al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} unido a X^5 , en el que R^{13} es distinto a hidrógeno, y NHCO unido a través de un N a X^3 , u O, S, CH_2 o NH unido a X^3 ; cada uno de R^{14} y R^{15} se elige independientemente entre: H o halo; y R^{13} es H; o alquilo (C_{1-4}).

En un aspecto particular, con respecto a la fórmula (IA), uno o dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 son N.

- 5 En un aspecto particular, con respecto a la fórmula (IA), R^{1a} es hidrógeno, halógeno o hidroxi sustituido con alquilo (C_{1-6}). En un aspecto adicional, con respecto a la fórmula (IA), R^{1a} es hidrógeno, fluoro o metoxi. En un aspecto adicional más, con respecto a la fórmula (IA), R^{1a} es metoxi.

En un aspecto particular, con respecto a la fórmula (IA), A es un grupo (ia):



(ia)

- 10 en el que: R^3 es hidrógeno o hidroxi y n es 1.

En un aspecto particular, con respecto a R^5 en la fórmula (IA), Y^2 es un grupo conector de 4 átomos que es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{Q}-$, en el que Q se selecciona entre O, S y CH_2 .

En un aspecto particular, con respecto a R^5 en la fórmula (IA), Y^2 es distinto a $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$.

En algunos aspectos particulares:

- 15 (1) cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 (2) Z^1 es N y cada uno de Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 (3) Z^2 es N y cada uno de Z^1 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 (4) Z^3 es N y cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 (5) Z^1 y Z^3 son N y Z^2 y Z^4 son independientemente CR^{1c} ;
 20 (6) Z^2 y Z^3 son N y Z^1 y Z^4 son independientemente CR^{1c} ;
 (7) Z^3 y Z^4 son N y Z^1 y Z^2 son independientemente CR^{1c} ;
 (8) Z^3 y Z^4 conjuntamente son S y Z^1 y Z^2 son independientemente CR^{1c} ;
 (9) Z^3 y Z^4 conjuntamente son S y Z^1 es CR^{1c} y Z^2 es N;
 (10) Z^1 y Z^2 son N y Z^3 y Z^4 son independientemente CR^{1c} .

- 25 En un aspecto particular cada R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), ciano, carboxi, hidroximetilo o halógeno; más particularmente hidrógeno, metoxi, metilo, etilo, ciano o halógeno.

- 30 En algunas realizaciones únicamente un grupo R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} es distinto a hidrógeno. En una realización en particular R^{1a} es metoxi, ciano o halo tal como flúor, cloro o bromo, y R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno. En una realización alternativa R^{1b} es distinto a hidrógeno, por ejemplo, flúor.

En otras realizaciones dos grupos R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} son distintos a hidrógeno. En particular R^{1a} es fluoro y R^{1b} o R^{1c} son distintos a hidrógeno, por ejemplo, flúor, etilo o metoxi.

En algunas realizaciones adicionales, Z^1 es CR^{1c} y R^{1a} y R^{1c} forman conjuntamente un grupo etilendioxi.

En un aspecto particular R^2 es hidrógeno.

- 35 Algunos ejemplos particulares de R^3 incluyen hidrógeno; hidroxi opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; halógeno; alquilo (C_{1-4}); 1-hidroxi-alquilo (C_{1-4}); aminocarbonilo opcionalmente sustituido. Algunos grupos R^3 más particulares son hidrógeno; CONH_2 ; 1-hidroxi-alquilo, por ejemplo, CH_2OH ; hidroxi opcionalmente sustituido, por ejemplo, metoxi; amino opcionalmente sustituido; y halógeno, en particular flúor. Lo más particularmente R^3 es hidrógeno o hidroxi.

- 40 En un aspecto particular, cuando A es (ia), n es 1. En un aspecto adicional, R^3 está en la posición 3 o 4, más particularmente en la posición 3. En un aspecto más particular, A es (ia), n es 1 y R^3 está en la posición 3, y más particularmente está en *cis* con respecto al grupo NR^2 .

En algunas realizaciones particulares, A es un grupo (ia) en el que n es 1 y R^3 es hidrógeno o hidroxi. Más particularmente, cuando A es 3-hidroxi-piperidin-4-il-amino la configuración es (3R, 4S).

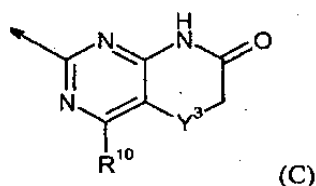
En un aspecto particular, cuando A es (ii), X es CR^4R^8 , R^8 es H y R^4 es H u OH. Más particularmente cuando R^4 es OH está en *trans* con respecto a R^7 . En un aspecto más W^1 es un enlace. En otro aspecto R^7 es H. En un aspecto adicional W^1 es un enlace, W^2 y W^3 son ambos CH_2 y R^7 es H. Cuando A es 3-hidroxipirrolidin-4-ilmetilo, en un aspecto particular la configuración es (3S, 4S).

- 5 En un aspecto particular, cuando A es (ii), X es CR^4R^8 , R^8 es H, R^4 es OH, W^1 , W^2 y W^3 son todos CH_2 y R^7 es H, A es un 4-hidroxipiperidin-3-ilmetilo. Más particularmente R^4 OH está en *trans* con respecto a R^7 H.

En un aspecto particular, cuando A es (ii), X es O, R^7 es H y W^1 , W^2 y W^3 son cada uno CH_2 .

En ciertas realizaciones U es CH_2 .

En ciertas realizaciones R^5 es:



10

en el que:

→ es el punto de unión;

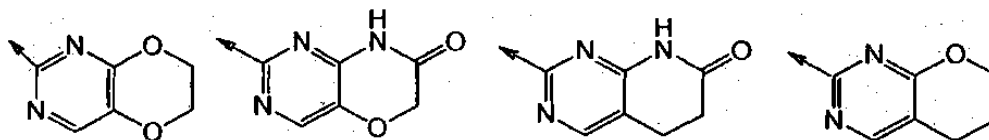
Y^3 es CH_2 u O; y

R^{10} se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-6}) y alcoxi (C_{1-6}).

- 15 Más particularmente R^{10} se selecciona entre hidrógeno, cloro, metilo y metoxi.

Algunos ejemplos de los anillos (B) incluyen opcionalmente sustituido:

_6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida, 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida, 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina 2-sustituida.



20

→ es el punto de unión

En algunas realizaciones R^{13} es H o alquilo (C_{1-4}) tal como metilo o isopropilo. Más particularmente R^{13} es alquilo (C_{1-4}) cuando NR^{13} está unido a X^5 .

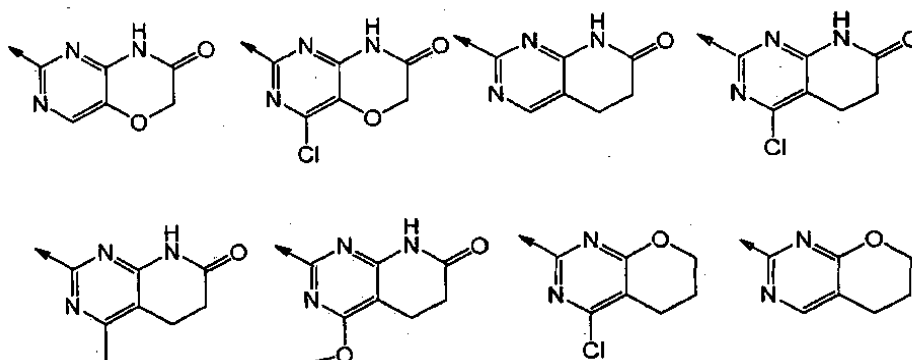
En algunas realizaciones adicionales R^{14} y R^{15} se eligen independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), nitro y ciano. Más particularmente R^{15} es hidrógeno.

- 25 Más particularmente cada R^{14} se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, metilo, metoxi, nitro y ciano. Aún más particularmente R^{14} se selecciona entre hidrógeno, flúor o nitro.

Lo más particularmente R^{14} y R^{15} son cada uno H.

Algunos grupos R^5 en particular incluyen:

- 30 1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida
4-cloro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida
5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida
4-cloro-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida
4-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida
4-metiloxi-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida
35 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-ilo
6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-ilo

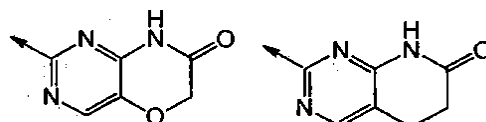


→ es el punto de unión especialmente

1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida

5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida

5



→ es el punto de unión.

Cuando se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos que tienen cadenas lineales y ramificadas, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. El término 'alquenilo' debería ser interpretado consecuentemente.

10

Halo o halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Las fracciones de haloalquilo incluyen 1-3 átomos de halógeno.

Los compuestos de la invención contienen un grupo heterociclilo y pueden aparecer en dos o más formas tautómeras dependiendo de la naturaleza del grupo heterociclilo; todas esas formas tautómeras están incluidas en el ámbito de la invención.

15

Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser cristalizados o recristalizados en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En dichos casos pueden formarse solvatos. Esta invención incluye en su ámbito los solvatos estequiométricos, incluyendo los hidratos así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua que puedan ser producidos mediante procedimientos tales como una liofilización.

20

Adicionalmente, se entenderá que las expresiones tales "un compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable" están destinadas a englobar el compuesto de fórmula (I), un N-óxido de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), un solvato de fórmula (I), o cualquier combinación de éstos farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, a modo de ejemplo no limitante usado aquí con fines ilustrativos, "un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable" pueden incluir una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que está adicionalmente presente en forma de un solvato.

25

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a su uso en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que en algunas realizaciones particulares se proporcionan en una forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60 % pura, más adecuadamente al menos un 75 % pura y particularmente al menos un 85 %, especialmente al menos un 98 % pura (los % son en peso para una base en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden usarse para la preparación de formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deberían contener al menos un 1 %, más adecuadamente al menos un 5 % y más particularmente entre un 10 y un 59 % de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable.

35

Algunos compuestos en particular según la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus N-óxidos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

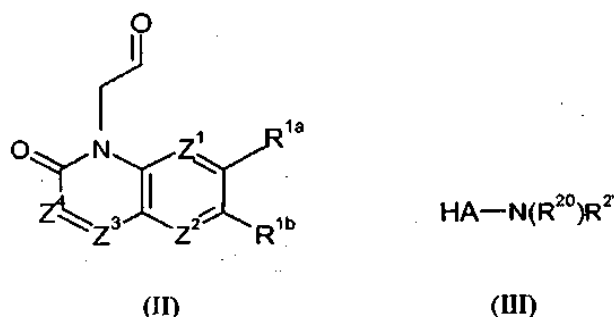
Las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriormente mencionados compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida o de amonio cuaternario, por ejemplo, sus sales con ácidos minerales, por ejemplo, con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfóricos, o con ácidos orgánicos, por ejemplo, con ácido acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluensulfónico, metansulfónico, naftalensulfónico o ácidos tartáricos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados en forma del N-óxido. La invención se

40

extiende a todos esos derivados.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las proporciones, por ejemplo, mezclas racémicas. La invención incluye todas esas formas, en particular las formas isómeras puras. Las diferentes formas isómeras pueden ser separadas o resueltas entre sí mediante procedimientos convencionales, o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante procedimientos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Algunos compuestos de fórmula (I) también pueden existir en formas polimorfas, y la invención incluye esas formas polimorfas.

En un aspecto más de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), y una sal, un solvato o N-óxidos de los mismos farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):



en las que:

R^{20} es UR^5 o un grupo convertible en el mismo y R^{21} es R^2 o un grupo convertible en el mismo, en el que Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , A, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , U y R^5 son según se han definido en la fórmula (I), y a continuación opcionalmente o según sea necesario, la conversión de R^{20} y R^{21} en UR^5 y R^2 , la interconversión de cualquier grupo variable y/o la formación de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable.

La reacción es una alquilación reductora (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001) con un agente reductor adecuado tal como cianoborhidruro de sodio (en metanol/cloroformo/ácido acético), triacetoxiborhidruro o cianoborhidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio. Si la amina está presente en forma de una sal de clorhidrato, es preferible tener un exceso de acetato de sodio presente para tamponar la reacción. También pueden usarse tamices moleculares de 3 Å para ayudar a la formación del intermedio inicial de la amina. El compuesto de fórmula (II) puede presentarse en forma de un hemiacetal.

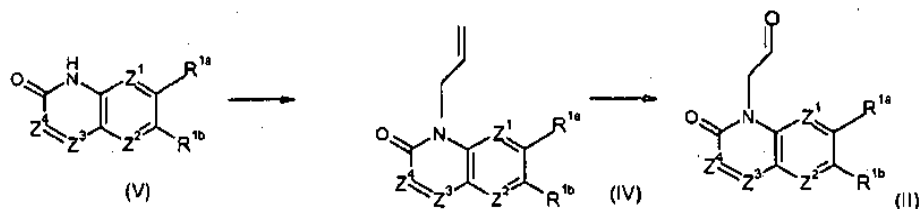
Convenientemente uno de R^{20} y R^{21} es un grupo protector de N, tal como t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo o trifluoroacetilo. Éste puede ser eliminado mediante diversos procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, véase 'Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), por ejemplo, una hidrólisis ácida convencional (por ejemplo, ácido trifluoroacético/diclorometano, ácido clorhídrico/diclorometano/metanol) o carbonato de potasio/metanol y la amina libre convertida en NR^2UR^5 mediante un medio convencional tal como la formación de una amida o de una sulfonamida con un acil derivado R^5COW , para los compuestos en los que U es CO o, en los que U es CH_2 , mediante una alquilación con un haluro de alquilo haluro de R^5CH_2 en presencia de una base, una acilación/reducción con un acil derivado R^5COW o una alquilación reductora con un aldehído R^5CHO en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001). Las condiciones adecuadas incluyen cianoborhidruro de sodio (en metanol/cloroformo/ácido acético). Si la amina (III) es una sal de clorhidrato, entonces puede añadirse acetato de sodio para tamponar la reacción. El triacetoxiborhidruro de sodio es un agente reductor alternativo.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (III) puede ser reemplazado por un compuesto HA-OH. Después de la etapa de acoplamiento con (II), el grupo hidroxilo puede ser oxidado a la cetona cíclica mediante el uso de un agente oxidante adecuado tal como peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona. La cetona se hace reaccionar con una amina $HN(R^{20})R^{21}$ mediante una alquilación reductora convencional.

Los reactivos apropiados que contienen el necesario grupo R^5 son compuestos conocidos o pueden ser preparados de forma análoga a los compuestos conocidos, véase, por ejemplo, el documento WO02/08224, el documento WO02/50061, el documento WO02/5688 el documento WO02/96907, el documento WO2003087098, el documento WO2003010138, el documento WO2003064421, el documento WO2003064431, el documento WO2004002992, el documento WO2004002490, el documento WO2004014361, el documento WO2004041210, el documento WO2004096982, el documento WO2002050036, el documento WO2004058144, el documento WO2004087145, el documento WO2006014580, el documento WO2004/035569, el documento WO2004/089947, el documento

WO2003082835, el documento WO2002026723, el documento WO06002047, el documento WO06010040, el documento WO06017326, el documento WO06012396, el documento WO06017468, el documento WO06020561, el documento WO06132739, el documento WO06134378, el documento WO06137485 y el documento EP0559285.

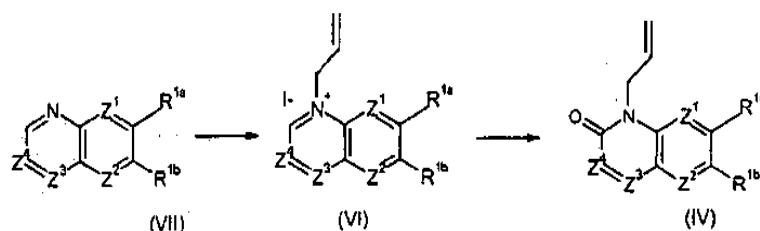
El compuesto de fórmula (II) puede ser preparado mediante el siguiente Esquema 1:



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser elaborados mediante la alilación de los compuestos de tipo (V) en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience 2001). La conversión de (IV) en (II) puede ser efectuada mediante un tratamiento con ozono o con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience 2001).

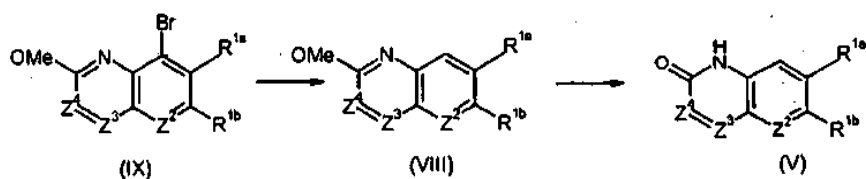
El compuesto de fórmula (IV) también puede ser preparado mediante el siguiente Esquema 2:



Esquema 2

La conversión de un compuesto de fórmula (VII) en la sal cuaternaria (VI) puede ser efectuada mediante el tratamiento con yoduro de alilo en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience 2001). El compuesto (IV) puede prepararse después a partir de (VI) mediante una oxidación mediante el uso de $K_3[Fe(CN)_6]$ (para un ejemplo, véase Baxter, P. N. W.; Khoury, R. G.; Lehn, J. M.; Baum, G.; Fenske, D. *Chemistry-A European Journal* (2000), 6 (22), 4140).

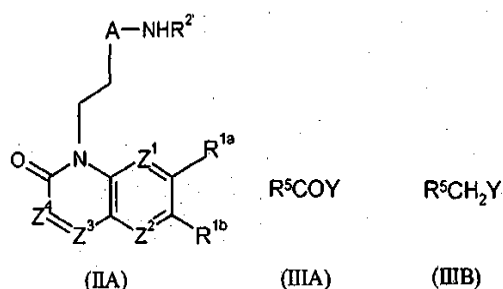
Los compuestos de fórmula (V) en los que Z^1 es CH pueden ser preparados mediante el siguiente Esquema 3:



Esquema 3

El derivado de bromo (IX) puede ser hidrogenado mediante el uso de Pd/C para dar (VIII). La desmetilación con HBr proporciona el compuesto (V).

En un aspecto alternativo de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), y de las sales, los solvatos y/o los N-óxidos de los mismos farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIA) con un compuesto de fórmula (IIIA) o (IIIB):

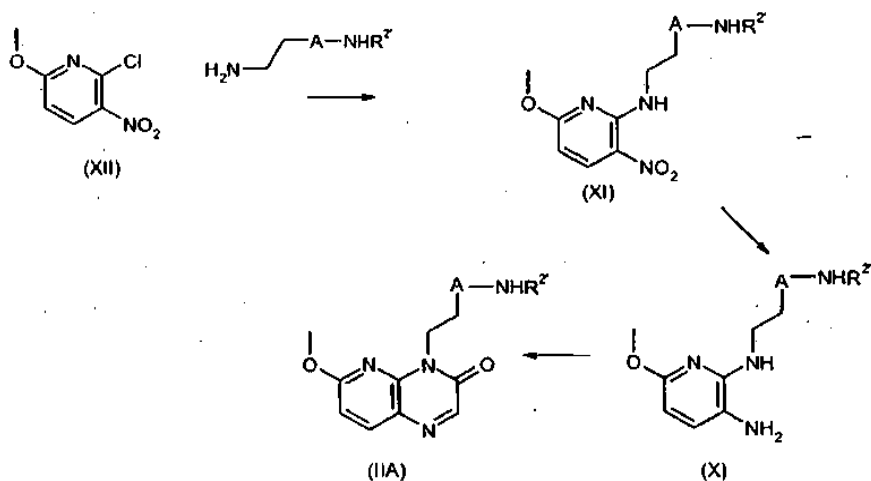


en las que:

$R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en los mismos, e Y es H o un grupo saliente, en las que Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , A, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , U y R^5 son según se han definido en la fórmula (I), y a continuación opcionalmente o según sea necesario la conversión de $R^{2'}$ en R^2 , interconvirtiendo cualquier grupo variable, y/o la formación de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable.

La reacción es una alquilación reductora, una acilación o una alquilación como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (IIA) pueden ser preparados mediante la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) descritos anteriormente, en los que R^{20} es hidrógeno. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIA) en los que Z^1 y Z^3 son ambos nitrógeno, pueden ser preparados mediante el siguiente Esquema 4:



Esquema 4

La conversión de un compuesto de fórmula (XII) en (XI) tiene lugar en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001). El compuesto (X) puede prepararse después a partir de (XI) a través de una hidrogenación catalítica en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001). (X) puede ser convertido en (IIA) mediante una alquilación selectiva con bromoacetato de etilo, una ciclación térmica y después una oxidación con dióxido de manganeso o con oxígeno en las condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smith, M. B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001).

Los compuestos de fórmula (II) en los que Z^1 y Z^3 son ambos nitrógeno pueden ser preparados mediante una variante del Esquema 4 en la que el compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un dimetilacetal de aminoacetaldehído. Una hidrogenación catalítica, la alquilación selectiva con bromoacetato de etilo y una ciclación térmica producen el dimetilacetal de (II) que puede ser convertido en el aldehído (II) mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético.

Las conversiones de $R^{1a'}$ en R^{1a} y las interconversiones de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , A y R^5 son convencionales. Por ejemplo, $R^{1a'}$ alcóxicarbonilo puede ser convertido en R^{1a} carboxi mediante una hidrólisis, que a su vez puede ser convertido en R^{1a} aminocarbonilo y ciano mediante los procedimientos convencionales. R^{1a} halo puede ser introducido mediante reacciones convencionales de halogenación, por ejemplo, una cloración con clorosuccinimida en ácido acético para introducir un grupo cloro en R^{1b} . En los compuestos que contienen un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, los grupos protectores de hidroxilo convencionales adecuados que pueden ser eliminados sin alterar el resto de la molécula incluyen grupos acilo y alquilsililo. Los grupos protectores de N se eliminan

mediante procedimientos convencionales.

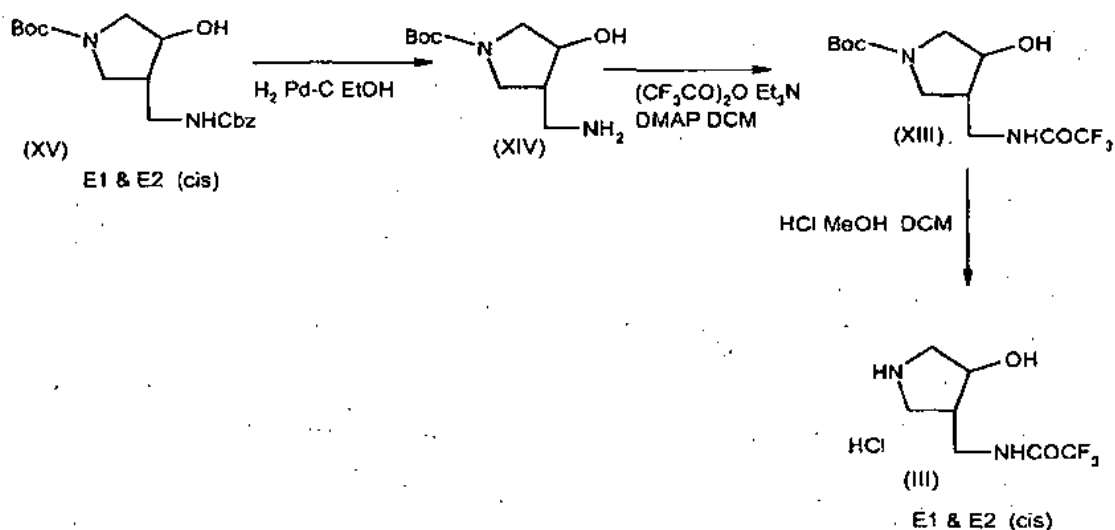
Por ejemplo, R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} metoxi es convertible en R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} hidroxilo mediante un tratamiento con litio y difenilfosfina (procedimiento general descrito en Ireland et al, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 7829) o con HBr. La alquilación del grupo hidroxilo con un derivado de alquilo adecuado portador de un grupo saliente tal como un haluro, produce un alcoxi sustituido con R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} . R^{1a} halógeno es convertible en otro R^{1a} mediante medios convencionales, por ejemplo, en hidroxilo, en alquiltiol (a través de un tiol) y en amino mediante el uso de reacciones de acoplamiento con una catálisis metálica, por ejemplo, mediante el uso de cobre, según se revisa en Synlett (2003), 15, 2428-2439 y en Angewandte Chemie, International Edition, 2003, 42 (44), 5400-5449.

Los compuestos de fórmula $HA-N(R^{20})R^{21}$, (V), (VII) y (IX) son compuestos conocidos o pueden ser preparados de forma análoga a los compuestos conocidos, por ejemplo, pueden prepararse quinazolinona y quinazolininas mediante las rutas habituales, según se describe en T. A. Williamson en Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R. C. Elderfield. Las piridazinas pueden ser preparadas mediante rutas análogas a las descritas en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volumen 3, Ed A. J. Boulton y A. McKillop, y las naftiridinas pueden ser preparadas mediante rutas análogas a las descritas en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volumen 2, Ed A. J. Boulton y A. McKillop.

Los derivados 4-halógeno tales como (IX) están disponibles en el mercado, o pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Un sustituyente 4-bromo puede ser preparado a partir de la quinolina o la naftiridin-4-ona mediante una reacción con tribromuro fosforoso (PBr_3) en DMF. Una 4-cloroquinazolinona se prepara a partir de la correspondiente quinazolin-4-ona mediante una reacción con oxocloruro de fósforo ($POCl_3$) o con pentacloruro de fósforo, PCl_5 .

Para los compuestos de fórmula $HA-N(R^{20})R^{21}$, (V), (VII) y (IX), véase, por ejemplo, el documento WO2004/035569, el documento WO2004/089947, el documento WO2002/08224, el documento WO2002/50061, el documento WO2002/56882, el documento WO2002/96907, el documento WO2003087098, el documento WO2003010138, el documento WO2003064421, el documento WO2003064431, el documento WO2004002992, el documento WO2004002490, el documento WO2004014361, el documento WO2004041210, el documento WO2004096982, el documento WO2002050036, el documento WO2004058144, el documento WO2004087145, el documento WO2003082835, el documento WO2002026723, el documento WO6002047, el documento WO6014580, el documento WO6134378 y el documento WO6137485.

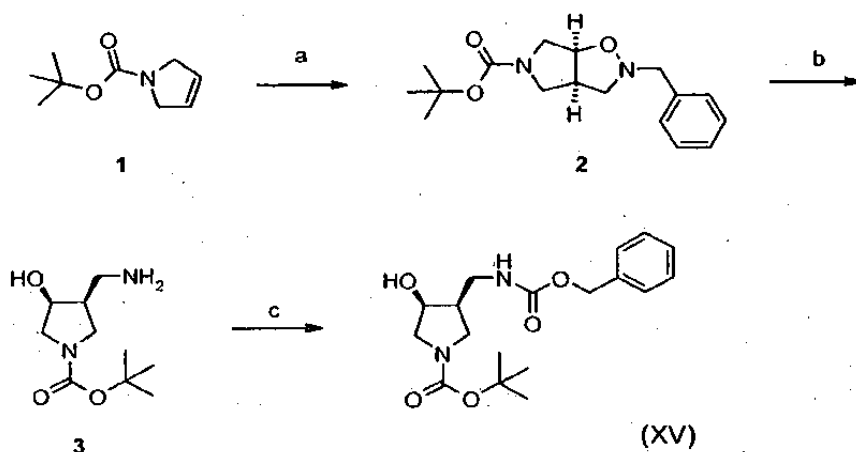
Según se muestra en el Esquema 5, las hidroxi-aminometilpirrolidinas de fórmula (III) (A es (ii), X es CR^4R^8 , W^1 es un enlace, W^2 y W^3 son ambos CH_2 , R^4 y R^7 son H y R^8 es OH) pueden ser preparadas a partir del intermedio quiral doblemente protegido (XV), separadas mediante una HPLC preparativa. El grupo protector benciloxicarbonilo se elimina mediante una hidrogenación para dar (XIV) y la función amino se convierte en una trifluoroacetamida (XIII). El grupo protector t-butoxicarbonilo (Boc) se elimina con HCl para dar la sal de clorhidrato de la pirrolidina (III).



DMAP = dimetilaminopiridina

Esquema 5

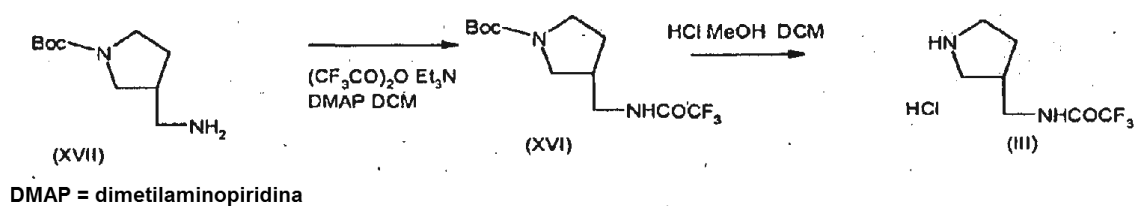
El intermedio (XV) puede ser preparado mediante el procedimiento general del Esquema 6:



Esquema 6

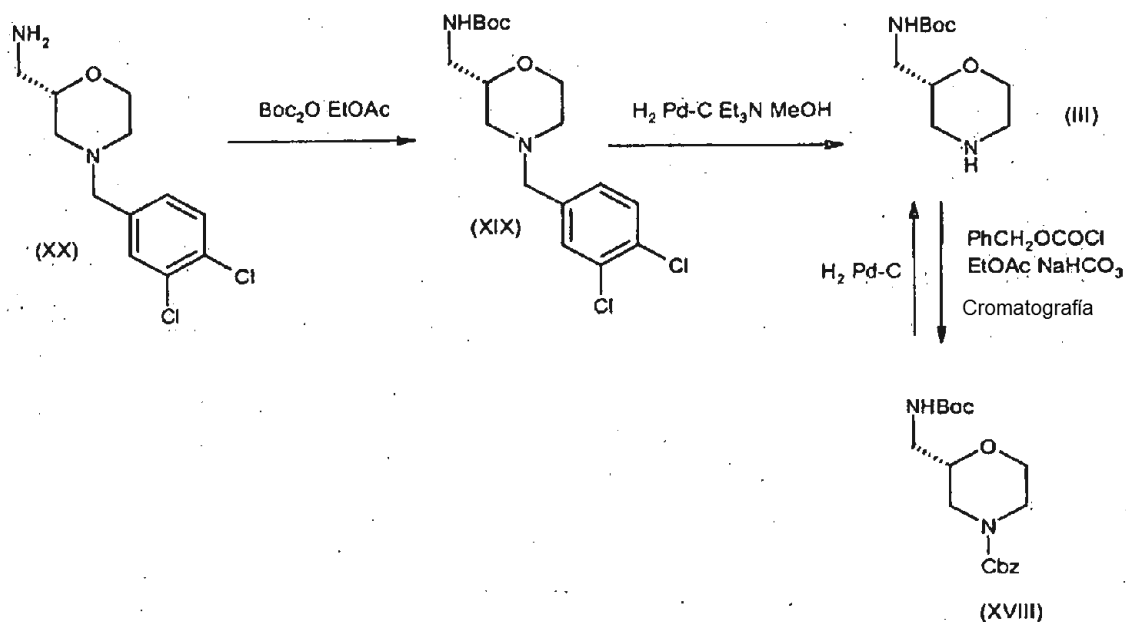
Reactivos y condiciones: (a) clorhidrato de N-hidroxibencilamina, paraformaldehído, tolueno, EtOH, 80 °C; (b) Pd(OH)₂, H₂ (50 psi), MeOH, temperatura ambiente; (c) benciloxicarbonil-succinimida, Et₃N, diclorometano, temperatura ambiente.

En el Esquema 7, la aminometilpirrolidina de fórmula (III) (A es (ii), X es CR⁴R⁸, W¹ es un enlace, W² y W³ son ambos CH₂, R⁴, R⁷ y R⁸ son todos H) puede ser preparada a partir de una aminometilpirrolidina disponible comercialmente protegida con Boc y convertida en la trifluoroacetamida.



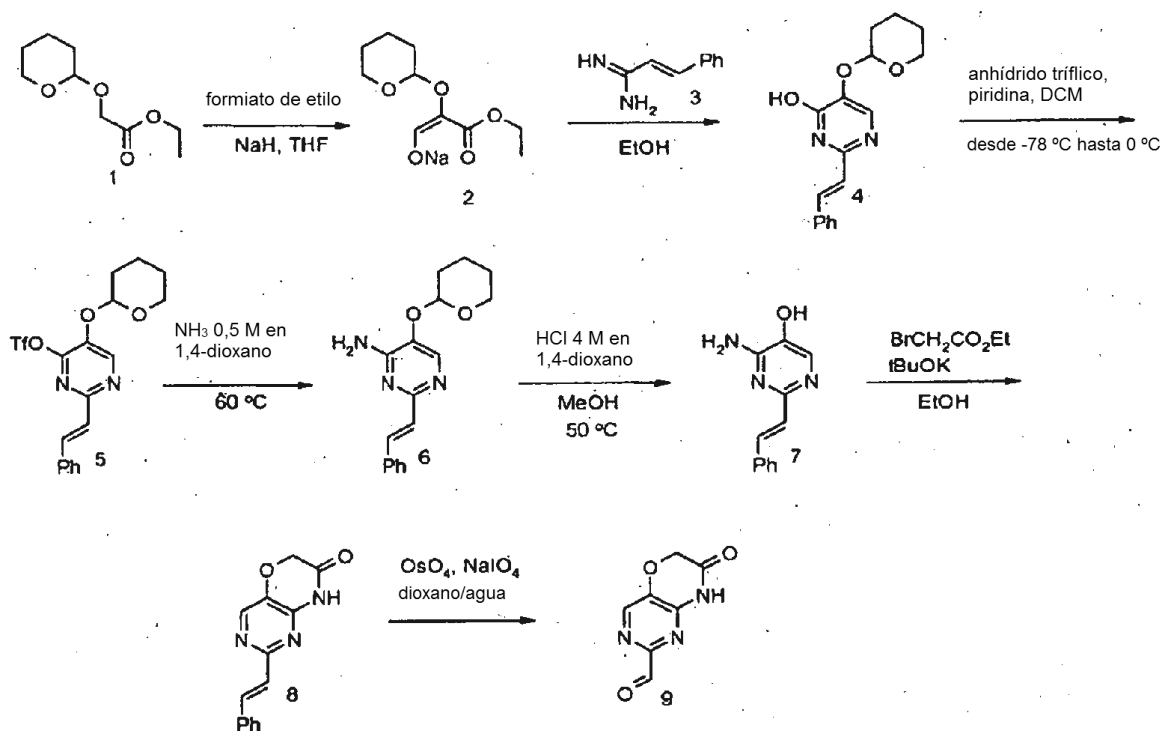
Esquema 7

El intermedio de aminometilmorfolina de fórmula (III) (A es (ii), X es O, W¹, W² y W³ son cada uno CH₂) puede ser preparado a partir de un intermedio de diclorobencilo quiral (XX) (documento WO2003082835) (Esquema 8) protegiendo en primer lugar la función amino con un grupo protector Boc (XIX), eliminando el grupo diclorobencilo mediante una hidrogenación para dar (III), protegiendo el átomo de N de la morfolina con un grupo protector benciloxicarbonilo (para permitir una purificación mediante cromatografía) (XVIII), y una hidrogenación para proporcionar el necesario derivado de morfolina (III).



Esquema 8

En el Esquema 9 se ilustra un procedimiento para la preparación de la unidad de pirimidiniloxazinona R⁵ (C), en la que Y³ = O, R¹⁰ = H).

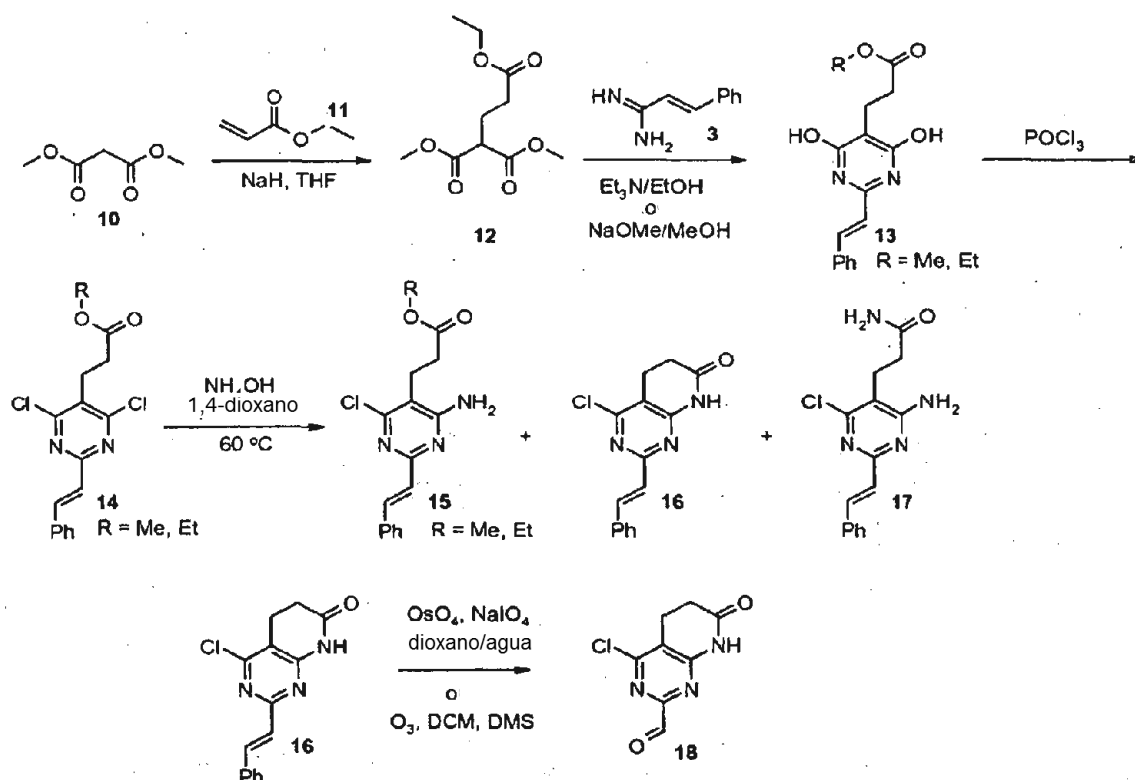


Esquema 9

Un glicolato de etilo adecuadamente protegido (protegido con THP en este ejemplo, 1) es formilado mediante el uso de formiato de etilo y una base tal como NaH en THF o éter dietílico. El intermedio de enolato de formilo 2 se hace reaccionar a continuación directamente con una amidina, en este caso la (2E)-3-fenil-2-propenimidamida 3, proporcionando la pirimidinona 4. La pirimidinona 4 se convierte en un éster de trifluorometansulfonato (5) que después se hace reaccionar con amoníaco en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, proporcionando la amina 6. El amino alcohol 7 se obtiene después mediante la eliminación del grupo protector THP de 6 con ácido en metanol. El tratamiento de 7 con una base y un éster de un halo-acetato en un disolvente alcohólico tal como etanol

absoluto, proporciona directamente el intermedio bicíclico **8**. Esta transformación puede conseguirse mediante el uso de una base tal como terc-butoxido de potasio y el agente de alquilación bromoacetato de etilo. También puede emplearse una base de amina tal como trietilamina como una alternativa a la base de alcóxido ilustrada en el presente documento (para unos ejemplos similares, véase N. V. Sazonov y T. S. Safonova, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, 1971, 1285-1288). El intermedio final de aldehído **9** se obtiene después a través de una escisión oxidante de la cadena lateral de feniletlenilo. Un procedimiento para conseguir esto es mediante la reacción de **8** con NaIO_4 , en una mezcla de 1,4-dioxano-agua, con una cantidad catalítica de OsO_4 . Otros procedimientos, tales como una ozonólisis, también pueden ser adecuados para conseguir la transformación deseada.

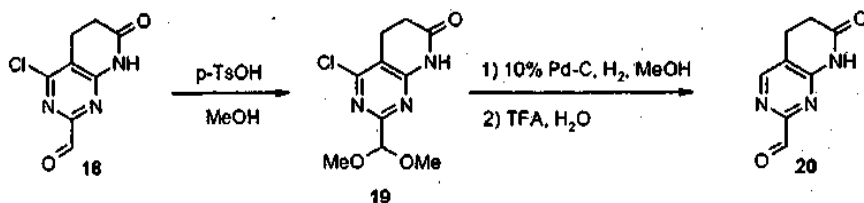
- 10 El aldehído de dihidropiridona pirimidina (R^5 (C) en el que $\text{Y}^3 = \text{CH}_2$ y $\text{R}^{10} = \text{Cl}$), puede ser preparado según se ilustra en el Esquema 10.



Esquema 10

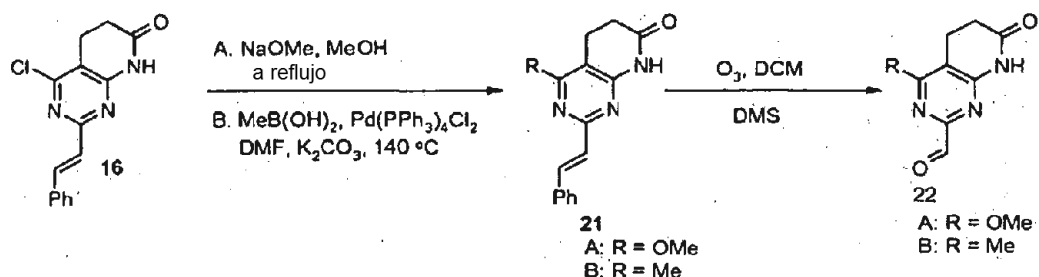
- 15 Mediante la reacción del anión de malonato de dimetilo (**10**) con acrilato de etilo (**11**) se obtiene el triéster **12**. La condensación de **12** con (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (**3**), en presencia de una base, da lugar a la dihidroxipirimidina **13**. Puede usarse trietilamina en EtOH para llevar a cabo esta transformación, sin embargo, las condiciones preferidas utilizan NaOMe en MeOH . Debería apreciarse que en estas últimas condiciones se obtiene el metil éster de **13** ($\text{R} = \text{Me}$), mientras que el etil éster es preservado mediante el uso de las condiciones anteriores. Ya sea en forma de éster, de metilo o de etilo, puede usarse para llevar a cabo el resto de las etapas de la síntesis.
- 20 El tratamiento de **13** con POCl_3 proporciona la dicloropirimidina **14**. El calentamiento de **14** en un tubo cerrado herméticamente en presencia de NH_4OH produce habitualmente una mezcla de los componentes **15**, **16** y **17** y dioxano/agua, predominando **15** y **16**. Posteriormente, el intermedio **15** puede ser convertido en **16** mediante un tratamiento con K_2CO_3 en MeOH . Además, **17** puede ser reciclado a **15** ($\text{R} = \text{Et}$) mediante un tratamiento con HCl etanólico. La preparación del aldehído **18** se completa después a través de una escisión oxidante de la cadena lateral de olefina de **16** mediante el uso de OsO_4 y NaIO_4 , o mediante una ozonólisis.

- 25 El Esquema 11 ilustra un procedimiento conveniente para la eliminación del sustituyente de cloro encontrado en **18** con objeto de obtener el des-cloro aldehído **20** (R^5 (C) en el que $\text{Y}^3 = \text{CH}_2$ y $\text{R}^{10} = \text{H}$). Esto puede conseguirse protegiendo en primer lugar del grupo aldehído de **18** mediante la formación del dimetil acetal mediante el uso de ácido p-toluensulfónico (p-TsOH) y MeOH , proporcionando **19**. Después, el cloro es eliminado mediante una hidrogenación mediante el uso de una catálisis con Pd-C en una atmósfera de H_2 . El tratamiento con un ácido acuoso, tal como TFA y agua, libera de nuevo el grupo aldehído, proporcionando así **20**.



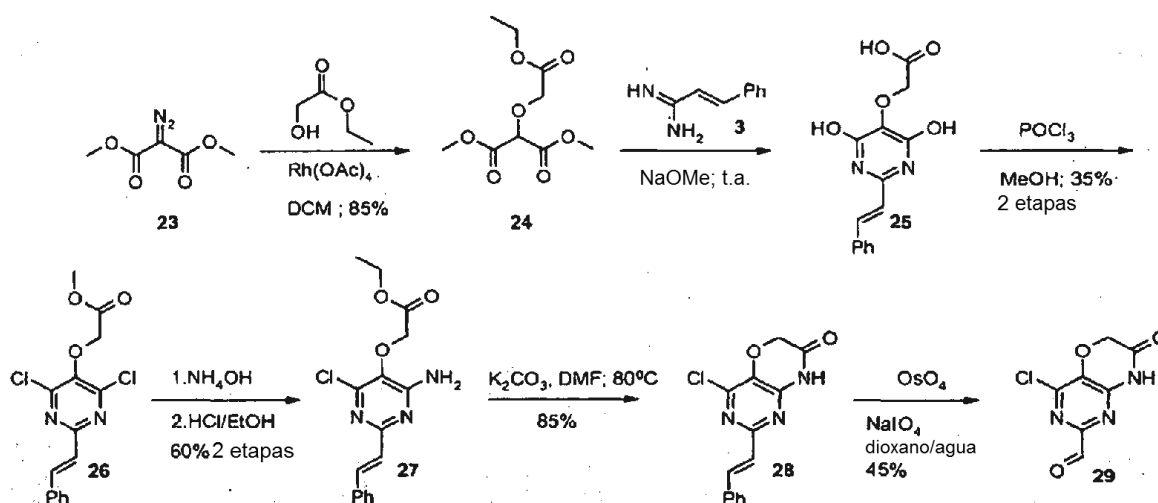
Esquema 11

El Esquema 12 ilustra un procedimiento para la preparación de análogos que incorporan sustituyentes alternativos en la posición 4 del anillo de pirimidina, por ejemplo, para R^5 (C) en el que $Y^3 = CH_2$ y $R^{10} = OMe$ o Me . Estos análogos pueden ser preparados a partir del intermedio **16** descrito previamente mediante el uso de diversos procedimientos bien conocidos. En el Esquema 13 se ilustra la preparación de los derivados 4-metoxi y 4-metilo, sin embargo pueden emplearse unos procedimientos similares u otros para la incorporación de una amplia variedad de sustituyentes. Según se muestra a continuación, puede tratarse **16** con NaOMe en metanol a reflujo para proporcionar el intermedio que contiene metoxi **21A**. El grupo metilo puede ser preparado a partir de **16** a través de una reacción mediada por Pd con ácido metil borónico, proporcionando así **21B**. El grupo funcional aldehído es liberado de nuevo mediante la escisión oxidativa de la cadena lateral de olefina mediante el uso de procedimientos tales como una ozonólisis, o mediante una reacción con OsO_4 y $NaIO_4$, para proporcionar **22A** y **22B**.



Esquema 12

La unidad del aldehído de pirimidín oxazinona necesaria para la preparación de los ejemplos de R^5 (C) en los que $Y^3 = O$ y $R^{10} = Cl$, se muestra en el Esquema 13 partiendo de diazomalonato de dimetilo (**23**), preparado según Peace, Carman, Wulfman, Synthesis, 658-661, (1971). La reacción de **23** con glicolato de etilo catalizada por rodio proporciona el malonato sustituido **24**. El sistema anular de pirimidina se construye a través de la reacción de **24** con (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (**3**) y metóxido de sodio para dar **25**. El intermedio **25** se aísla en forma del ácido carboxílico cuando el metil éster es hidrolizado en unas condiciones de reacción con metóxido de sodio. El tratamiento de **25** con $POCl_3$ seguido de la adición de MeOH proporciona el dicloruro-metil éster **26**. El intercambio de uno de los cloros por amonio puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de **26** con NH_4OH , proporcionando también la amida primaria, que después se convierte en el etil éster **27** con HCl y EtOH. La formación del anillo de oxazinona puede realizarse mediante el tratamiento **27** con una base tal como K_2CO_3 en un disolvente polar tal como DMF. Habitualmente es necesario un calentamiento para completar la conversión al sistema bicíclico **28**. La conversión al aldehído puede conseguirse mediante la escisión oxidativa de la cadena lateral de 2-feniletlenilo. En este ejemplo en particular, la cadena lateral de **28** se hace reaccionar con OsO_4 y $NaIO_4$ para dar el aldehído **29**.



Esquema 13

Los detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se encuentran en los ejemplos.

- 5 Los compuestos antibacterianos/antituberculosos según la invención pueden ser formulados para su administración a través de cualquier vía conveniente para su uso en la medicina humana o veterinaria, por analogía con otros compuestos antibacterianos/antituberculosos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para su uso oral, tópico o parenteral, y pueden usarse para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo tuberculosis, en mamíferos, incluyendo en seres humanos.

- 10 La composición puede formularse para su administración a través de cualquier vía. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, de cápsulas, de polvos, de gránulos, de tabletas, de supositorios, de cremas o en preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

- 15 Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse, por ejemplo, en forma de ungüentos, de cremas o de lociones, de ungüentos oculares y de gotas oculares u óticas, impregnadas en apósitos y en aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en los ungüentos y en las cremas.

- 20 Las formulaciones también pueden contener portadores convencionales compatibles, tales como bases de cremas o de ungüentos y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Dichos portadores pueden estar presentes desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 98 % de la formulación. Más habitualmente formarán hasta aproximadamente un 80 % de la formulación.

- 25 Los comprimidos y las cápsulas para su administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes ligantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; agentes de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para compresión, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser recubiertos según los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, de soluciones, de emulsiones, de jarabes o de elixires, o pueden ser preparadas en forma de un producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso.
- 30 Dichas preparaciones líquidas pueden contener los aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir grasas comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

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

- 40 Para su administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan mediante la utilización del compuesto y un vehículo estéril, siendo preferida el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la

concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto puede ser disuelto en agua para inyección y filtrado estéril antes de ser introducido en un vial o en una ampolla adecuada, y precintado.

Ventajosamente, en el vehículo pueden disolverse agentes tales como un anestésico local, un conservante y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede ser congelada después de ser introducida en el vial, y eliminar el agua a vacío. El polvo liofilizado seco se precipita después en el vial y puede proporcionarse conjuntamente un vial de agua para inyección para la reconstitución del líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto porque el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de ser disuelto, y la esterilización no puede llevarse a cabo mediante una filtración. El compuesto puede ser esterilizado mediante una exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente se incluye un tensioactivo o un agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener desde un 0,1 % en peso, preferentemente un 10-60 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferentemente 50-1.000 mg del principio activo. La dosis empleada para el tratamiento de un ser humano adulto variará preferentemente y entre 100 y 3.000 mg al día, por ejemplo, 1.500 mg al día dependiendo de la vía y la frecuencia de administración. Dicha dosis se corresponde con entre 1,5 y 50 mg/kg al día. De forma adecuada, la dosis es de entre 5 y 30 mg/kg al día.

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o una combinación con otros antibacterianos, incluyendo compuestos antituberculosos. Si el otro antibacteriano es una β -lactama, entonces puede emplearse también un inhibidor de la β -lactamasa.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por una amplia variedad de organismos, incluyendo organismos tanto gramnegativos como grampositivos, tales como infecciones del tracto respiratorio superior y/o inferior, infecciones de la piel y de los tejidos blandos y/o infecciones del tracto urinario. Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en el tratamiento de la tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Algunos compuestos de fórmula (I) pueden ser activos frente a más de un organismo. Esto puede ser determinado mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de varios compuestos de fórmula (I) y la actividad de varios compuestos de fórmula (I) frente a diversos organismos bacterianos, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*.

Ejemplos y parte experimental

General

Abreviaturas de los ejemplos:

PSI = libras por pulgada cuadrada (1 PSI = 0,069 bar)

TA / t.a. = temperatura ambiente

ES = espectroscopía de masas por electroionización

CLEM = cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas

HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución (Rt se refiere al tiempo de retención). Algunos reactivos también están abreviados en el presente documento. DCM se refiere a diclorometano, DMF se refiere a dimetilformamida, DMSO se refiere a dimetilsulfóxido, MeOH se refiere a metanol, TFA se refiere al ácido trifluoroacético, THF se refiere a tetrahidrofurano, Pd/C se refiere al catalizador de paladio sobre carbono. Boc se refiere a terc-butoxilcarbonilo. EtOH se refiere a etanol. dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. EDC es clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]etil carbodiimida. HOBt es 1-hidroxibenzotriazol. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) se registraron a 400 o a 250 MHz, y los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (δ) campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de RMN son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de la RMN medida en hercios. CDCl_3 es cloroformo deuterado, DMSO-d_6 es dimetilsulfóxido hexadeuterado y CD_3OD es metanol tetradeuterado. Los espectros de masas se obtuvieron mediante el uso de técnicas de ionización por electronebulización (ES). Todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Celite® es un medio filtrante formado por sílice de tierra de diatomeas lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. MDAP o Mass directed autoprep = HPLC preparativa dirigida a masas (mediante el uso de un espectrómetro de masas ZQ (Waters)). La preparación del complejo de trietienilboroxin piridina se describe en Kerins, Fergal; O'Shea, Donal F.; J. Org. Chem. (2002) 67 (14) 4968: MP-carbonato se refiere a carbonato de metilpoliestireno trietiamonio macroporoso (Argonaut Technologies).

Amberlyst®A21 es una resina macrorreticular débilmente básica con una funcionalidad de alquilamina, ® marca registrada de Rohm & Haas Co. SCX es una columna de intercambio iónico que contiene una resina de intercambio catiónico fuerte (ácido bencensulfónico) suministrada por Varian, EE.UU. Chiralpak IA, Chiralpak AS-H y Chiralcel OD son columnas basadas en polisacáridos de HPLC quiral (Chiral Technologies Inc.). La columna

Chiralpak AS-H está formada por tris [(S)-alfa-metilbencilcarbamato] de amilosa recubierto sobre sílice de 5 µm. La columna Chiralpak IA está formada por sílice para la columna preparativa (tamaño de partícula de 5 µm, 21 mm de DI x 250 mm de L) inmovilizada con tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa. Las columnas Chiralpak AD y AD-H están formadas por sílice para columnas preparativas (tamaño de partícula de 5 µm AD-H y tamaño de partícula de 10 µm AD, 21 mm de DI x 250 mm de L; tamaño de partícula de 20 µm AD, de 101 mm de DI x 250 mm de L) recubierta con tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa (Chiral Technologies EE.UU.). Los tiempos de retención medidos dependen de las condiciones precisas de los procedimientos cromatográficos. Cuando se citan debajo de los Ejemplos, son indicativos del orden de elución.

Las reacciones que implican hidruros metálicos, incluyendo hidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de disobutilaluminio, hidruro de sodio, borhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio, se llevan a cabo bajo argón u otro gas inerte.

Como comprenderá el químico experto, las referencias a las preparaciones llevadas a cabo según o mediante el procedimiento general de otras preparaciones pueden englobar variaciones en parámetros rutinarios tales como el tiempo, la temperatura, las condiciones de preparación, cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

15 **Ejemplo de referencia 1 [7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldehído**

(a) 7-(Metiloxi) quinolina

Una suspensión de NaH (3,3 g; 137,93 mmol) en DMF anhidra (160 ml) se enfrió hasta 0 °C con agitación en una atmósfera de argón. Se añadió 7-quinolinol (8 g; 55,17 mmol) disuelto en DMF anhidra (320 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C bajo argón durante 1 h. Después, la mezcla se dejó calentar hasta la t.a. y se añadió MeI (7,8 ml; 55,17 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Después se añadió cuidadosamente agua helada y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica de esta extracción se lavó después con agua (400 ml) y salmuera (400 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO₄ y los disolventes se eliminaron para proporcionar el compuesto deseado (8,76 g; 99 %) ES (ES+) m/z 160 (MH⁺).

25 (b) Yoduro de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il) quinolinio

Se calentaron a reflujo 7-(metiloxi) quinolina (8,76 g; 55,09 mmol) y yoduro de alilo (19,72 ml; 110,18 mmol) en tolueno (120 ml) a 95 °C durante 1 h, se añadió más yoduro de alilo (9,86 ml; 55,09 mmol) y la temperatura de la reacción se aumentó hasta 110 °C. Después de 1 h adicional, la temperatura de la reacción se aumentó hasta 120 °C y la reacción continuó durante 0,5 h adicionales. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido de color marrón resultante se lavó con tolueno y éter dietílico. El sólido resultante se dejó secar en un horno de vacío durante una noche para dar el producto deseado (14,81 g; 82 %) ES (ES+) m/z 201 (MH⁺).

(c) 7-(Metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinolinona

Se agitaron yoduro de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il) quinolinio (14,81 g; 45,43 mmol), KOH (11,20 g; 199,89 mmol) y K₃[Fe(CN)₆] (32,78 g; 99,95 mmol) en 1:1 de agua:1,4-dioxano (400 ml) a la t.a. bajo argón durante 1 h. Se añadieron más KOH (1,1 g; 19,9 mmol) y K₃[Fe(CN)₆] (3,28 g; 10,0 mmol) a la reacción y se agitó en las mismas condiciones durante 0,5 h adicionales. Después se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separaron después, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después se concentraron. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-5 % de MeOH/DCM para dar el producto deseado (4,90 g; 51 %) ES (ES+) m/z 216 (MH⁺).

(d) [7-(Metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldehído

Se disolvió 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinolinona (2 g; 9,3 mmol) en DCM (100 ml) y se burbujeó O₃ a través de la reacción a -78 °C durante 30 min. Después se burbujeó argón a través durante 10 min para eliminar el exceso de O₃, y después la reacción se inactivó con sulfuro de dimetilo (2,3 ml, 37,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó durante 20 min adicionales. Después, todos los disolventes se eliminaron para dar el compuesto deseado (2,31 g). Para la síntesis alternativa de este aldehído, véase el Ejemplo 52 (a) - (e). ES (ES+) m/z 218 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 7 (7-Fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído

50 (a) 7-Fluoro-2-(metoxi)-1,5-naftiridina

Se agitó 8-bromo-7-fluoro-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (para una síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 53 (g)) (5,040 g, 19,61 mmol) en MeOH (200 ml) con hidrogenocarbonato de sodio (3,29 g, 39,22 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (2,5 g), y la suspensión resultante se hidrogenó bajo 1 atmósfera de hidrógeno de presión durante 4 h. La mezcla se filtró con succión a través de celita y los sólidos se lavaron con MeOH (500 ml). El

filtrado combinado con los lavados se concentró hasta aproximadamente 50 ml a presión reducida y después se trataron con agua (200 ml) y DCM (300 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con DCM (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (3,044 g, 87 %).

5 ES (ES⁺) m/z 179 (MH⁺).

(b) 7-Fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Una suspensión de 7-fluoro-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (3,044 g, 17,101 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) a la t.a. bajo argón, se trató con un 33 % de HBr en ácido acético (50 ml). Después de agitar a la t.a. durante 18 h, los disolventes se evaporaron (se produjo abundante humo de HBr). El residuo se trató con ácido acético (100 ml) y se evaporó de nuevo, después se agitó con agua (200 ml) y el pH de la suspensión se ajustó a pH 4 mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio sólido. Después, la mezcla se agitó a la t.a. durante 1 hora, después el sólido se aisló mediante una filtración con succión para dar un sólido húmedo de color blanquecino. El producto se secó en el sinter con succión durante 2 horas, después se secó en un desecador a vacío sobre P₂O₅ durante una noche para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,412 g, 86 %).

10 ES (ES⁺) m/z 165 (MH⁺).

(c) 7-Fluoro-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Se suspendió 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (2,152 g, 13,122 mmol) en DMF seca (40 ml) bajo argón a 0 °C, y la suspensión agitada se trató con hidruro de sodio (1,155 g de una dispersión en aceite al 60 % p:p, 2,2 eq) añadido en porciones. La suspensión se dejó calentar hasta la t.a. Después de agitar durante 30 min a la t.a., la mezcla se trató con yoduro de alilo (2,67 ml, 2,2 eq) y después se agitó durante 30 min adicionales antes de la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo después con DCM (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre sílice con un gradiente de un 0-10 % de metanol en DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (1,683 g, 63 %).

25 ES (ES⁺) m/z 205 (MH⁺).

(d) (7-Fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído (en forma del hemiacetal de metilo)

Se disolvió 7-fluoro-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (1,683 g, 8,25 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió agua (50 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió peryodato de sodio (5,29 g, 24,75 mmol), seguido de tetraóxido de osmio (9 ml de una solución acuosa al 4 %). La mezcla agitada se dejó calentar hasta la t.a., después se agitó a la t.a. durante 1 h. La mezcla se trató después con 100 ml adicionales de agua y peryodato de sodio (10,58 g, 49,5 mmol) y se agitó a la t.a. durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta aproximadamente 50 ml y el residuo se extrajo con un 20 % de metanol en DCM (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído (principalmente en forma del hemiacetal de metilo) en forma de un sólido de un color blanquecino (1,531 g, 90 %).

35 ES (ES⁺) m/z 239 (MH⁺) coherente con la estructura propuesta para el hemiacetal, la RMN (400 MHz, metanol-d₄) también era coherente con la estructura propuesta para el hemiacetal.

Ejemplo de referencia 17 (1-{2-[7-(Metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]etil}-4-pipendinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo

40 (a) (1-{2-[7-(Metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (240 mg, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano/agua (12 ml/20 ml) se trató con una solución de tetraóxido de osmio (al 4 % en agua, 1 ml) seguido de peryodato de sodio (2,1 g, 10 mmol). Después de 30 minutos se añadió más agua (15 ml). Después de 1 hora adicional, la mezcla se diluyó con una mezcla igual de salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos secos se evaporaron para dar un aceite de color amarillo. Esto se disolvió en diclorometano/metanol (6 ml/0,6 ml) y se trató con carbamato de 1,1-dimetiletil 4-piperidinilo (240 mg, 1,2 mmol), después con triacetoxiborohidruro de sodio (626 mg, 3 mmol). Después de 2 horas la mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. El extracto orgánico se añadió a una columna de sílice, eluyendo con un 0-100 % de acetato de etilo en hexano, después con un 0-20 % de metanol en acetato de etilo, proporcionando una espuma de color marrón (320 mg, 72 % en 2 etapas).

50 ES (ES⁺) m/z 403 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 34 7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldehído

(a) 7-Fluoro-2(1H)-quinoxalinona (y 6-fluoro-2(1H)-quinoxalinona)

Se calentó a reflujo una mezcla de 4-fluoro-1,2-bencenodiamina (44,9 g) y glioxalato de etilo al 50 % en tolueno (74,53 ml) en etanol (1 l) durante 3,5 horas, se enfrió en un baño de hielo, y el sólido resultante se recogió y se lavó dos veces con etanol y se secó a vacío a 40 °C, para dar un sólido (51,4 g; 88 %) que era una mezcla 1:2 de 7-

55

fluoro-2(1H)-quinoxalinona y 6-fluoro-2(1H)-quinoxalinona.
EM (+ve electronebulización iónica) m/z 165 (MH⁺).

(b) 7-Fluoro-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona

5 Se trató una mezcla 1.2 de 7-fluoro-2(1H)-quinoxalinona y 6-fluoro-2(1H)-quinoxalinona (20 g, 0,122mol) en DMF seca (250 ml) y carbonato de potasio anhidro (50,5 g, 0,38 mol) con yoduro de alilo (12,3 ml), 0,134 mol) y la mezcla se agitó a la t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se añadió agua y la mezcla se extrajo (3 x) con DCM, se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. Se sometió a cromatografía, dos veces, en gel de sílice, eluyendo con un 0-40 % de acetato de etilo-hexano. Las fracciones tempranas proporcionaron la 7-fluoro-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (4,7 g) [las fracciones tardías contenían el isómero 6-fluoro-isómero (6,7 g)].

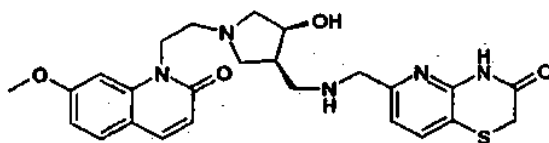
10 EM (+ve electronebulización iónica) m/z 205 (MH⁺).

(c) 7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldehído

15 Se trató una solución de 7-fluoro-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (2,4 g, 11,77 mmol) en 1,4-dioxano (140 ml) y agua (250 ml) con tetraóxido de osmio (solución al 4 % en agua; 14,5 ml) y peryodato de sodio (11,9 g) y la mezcla se agitó a la t.a. durante 1,5 horas. Se evaporó a sequedad en gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 300 g, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo-hexano, después con acetato de etilo. Las fracciones tempranas proporcionaron el (7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldehído, que se trituró con éter/DCM a 3:1 para dar el producto (1,56 g).

EM (+ve electronebulización iónica) m/z 207 (MH⁺).

20 **Ejemplo de referencia 61 Diclorhidrato de 6-[[[(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil]etil}-3-pirrolidinil)metil]amino]metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona**



(a) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo

25 A una solución agitada de (3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino]metil]-1-pirrolidin carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una síntesis, véase el documento WO2006002047 preparación 24 (c), *cis*-3-hidroxi-4-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino]metil]-1-pirrolidincarboxilato de (±)-1,1-dimetiletilo, isómero E1) (1 g, 2,85 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y puso a alto vacío durante 3 h. A la sal del TFA disuelta en DCM (50 ml) se añadió resina de MP-carbonato (4 g; 11,4 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (840 mg, 100 %)

30 ES (ES+) m/z 251,3 (MH⁺).

(b) [[[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil]etil}-3-pirrolidinil)metil] carbamato de fenilmetilo

35 Se combinaron [[[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo (840 mg, 3,35 mmol) y [7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldehído (663 mg, 3,05 mmol) en DCM anhidro (10 ml) y MeOH anhidro (2 ml) con una espátula de carbonato de sodio sólido. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, después se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (2,03 g, 9,12 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1 g, 71 %) después de una cromatografía en columna (90:10:1: de DCM:MeOH:NH₄OH).

ES (ES+) m/z 452,8 (MH⁺).

40 (c) 1-{2-[(3S,4S)-3-(Aminometil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil]etil}-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

A una solución de [[[(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil]etil}-3-pirrolidinil)metil] carbamato de fenilmetilo (1 g, 2,21 mmol) se añadió Pd(OH)₂C a 20 %, se desgasificó y se puso bajo 1 atm de H₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (622 mg, 89 %).

45 ES (ES+) m/z 318,3 (MH⁺).

(d) Compuesto del título

Se combinaron 1-{2-[(3S,4S)-3-(aminometil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil]etil}-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona (146 mg, 0,460 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 7 (d)) (98 mg, 0,506 mmol) en DCM anhidro (5 ml) y MeOH anhidro (1 ml) con una

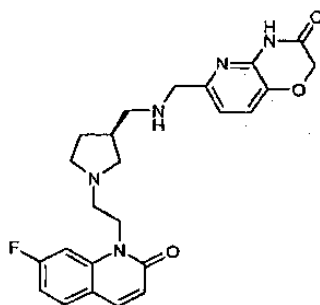
espátula de carbonato de sodio sólido. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h, después se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (306 mg, 1,38 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó para obtener la base libre del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (91 mg, 40 %) después de una cromatografía en columna (90:10:1: de DCM:MeOH:NH₄OH).

5 ES (ES⁺) *m/z* 496.4 (MH⁺).

RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,43 - 3,55 (m, 3 H) 3,58 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 4,00 (s, 4 H) 4,38 (s, 2 H) 4,65 (s, 1 H) 4,76 (t, *J* 5,94 Hz, 3 H) 6,59 (d, *J* 9,35 Hz, 1 H) 7,02 (dd, *J* 8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,16 (d, *J* 7,83 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* 8,59 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* 7,83 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* 9,35 Hz, 1 H).

10 La sal de diclorhidrato se elaboró mediante la adición de 92 μ l de HCl 4 N / 1,4-dioxano a una solución de la base libre.

Ejemplo de referencia 88 6-[[[(3S)-1-[2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-3-pirrolidinil]metil]amino]metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



(a) (7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldehído

15 Una solución de 7-fluoro-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinolinona (5,0 g, 0,025 mmol) en 3:1 de CH₂Cl₂:MeOH (500 ml) se enfrió hasta -70° y se burbujeó O₃ a través de la solución durante 20 min. Se añadió sulfuro de dimetilo (19 ml, 0,25 mol) y la reacción se agitó durante 90 min a -70 °C, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida produciendo un aceite espeso de color naranja. La purificación mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (un gradiente de un 1 % hasta un 100 % de hexano:acetato de etilo) produjo un sólido de color amarillo oscuro (4,2 g, 82 %).

20 EM (ES) *m/z* 206 [M + H]⁺.

(b) ((3S)-1-[2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-3-pirrolidinil]metil]carbamato de fenilmetilo

A una solución de (7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldehído (1,17 g, 5,71 mmol) y [(3R)-3-pirrolidinilmetil] carbamato de fenilmetilo (pueden ser preparados de forma análoga al isómero 3R de la Preparación 23 (b) del documento WO2006002047, a partir de (R)-3-(aminometil)-1-N-Boc-pirrolidina) (1,34 g, 5,71 mmol) en 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (80 ml) se añadieron 8 eq de Na₂SO₄ (6,5 g, 46 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El intermedio de imina se trató con triacetoxiborhidruro de sodio (3,63 g, 17,0 mmol) y se agitó durante 16 h adicionales. Los disolventes se eliminaron a presión reducida; el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, (un gradiente de un 1 % hasta un 20 % de metanol:diclorometano) produjo un aceite de color ámbar claro (820 mg, 34 %).

30 EM (ES) *m/z* 424 [M + H]⁺.

(c) 1-[2-[(3S)-3-(Aminometil)-1-pirrolidinil]etil]-7-fluoro-2(1H)-quinolinona

A una solución de ((3S)-1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo (820 mg, 1,94 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió paladio sobre carbono al 5 % (200 mg, al 50 % en peso con agua). La mezcla se hidrogenó a 15 psi durante 2,5 h, se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró para dar a un aceite claro que oscureció y solidificó después de un periodo de reposo (555 mg, 99 %).

35 EM (ES) *m/z* 290 [M + H]⁺.

40 (d) 6-[[[(3S)-1-[2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-3-pirrolidinil]metil]amino]metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución de 1-[2-[(3S)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]etil]-7-fluoro-2(1H)-quinolinona (87 mg, 0,30 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 31 (e)) (54 mg, 0,302 mmol), se añadió Na₂SO₄ (355 mg, 2,50 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El intermedio de imina se trató con triacetoxiborhidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) y se agitó durante 16 h adicionales. Los disolventes se eliminaron a presión reducida; el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄). La purificación mediante una

45

cromatografía en columna en gel de sílice, (un gradiente de un 1 % hasta un 20 % de metanol:diclorometano) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (69 mg, 51 %).

RMN ¹H (400Mz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,6 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,5 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,95 (aparente t, 1H), 2,80 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,91 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 6,92 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,58 - 1,28 (m, 1H).

EM (ES) m/z 452 [M + H].

Ejemplo de referencia 92 [(3R)-3-Piperidinilmetil] carbamato de fenilmetilo

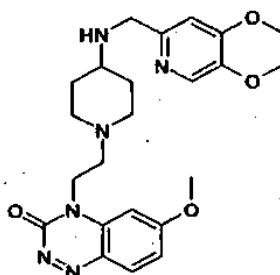
(a) (3S)-3-[[[(Fenilmetil)oxi]carbonil]amino]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 10 A una solución de (3S)-3-(aminometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 9,33 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (1,7 ml, 12,1 mmol) seguido de N-(benciloxicarboniloxi) succinimida (2,56 g, 10,3 mmol). Después de unos pocos minutos se retiró el baño de refrigeración y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto se purificó en gel de sílice eluyendo con un 10 % de acetato de etilo-DCM para dar 3,48 g de un material que contiene una pequeña cantidad de N-(benciloxicarboniloxi) succinimida, que se usó directamente en la siguiente etapa. CL / EM (ES) m/e 349 (M + H)⁺.

(b) [(3R)-3-Piperidinilmetil] carbamato de fenilmetilo

- 20 Se disolvió (3S)-3-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (~ 9,3 mmol) en DCM (25 ml) y se trató con una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (24 ml, 96 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h, momento en el cual la CL / EM indicó que se había consumido todo el material de partida. La reacción se concentró a vacío para dar una goma gruesa. Este material se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se trató con Na₂CO₃ sólido para llevar el pH hasta -10. El producto se extrajo después con CHCl₃ (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (2,3 g, 100 % para dos etapas).
- 25 CL / EM (ES) m/e 249 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 121 Clorhidrato de 4-(2-{4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}etil)-6-(metiloxi)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona



(a) 6-(Metiloxi)-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona

- 30 A una solución de 6-cloro-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona 1-óxido (véase el Ejemplo 60 (c) para una preparación) (420 mg, 1,77 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio (al 25 % p/v, 8,84 mmol, 1,9 ml) y después la reacción se agitó a la t.a. durante 2 h. La reacción se trató después con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-5 % de MeOH/DCM, seguido de una trituración con éter dietílico (50 ml) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo (205 mg, 53 %).
- 35 ES (ES⁺) m/z 218 (MH⁺).

(b) [6-(Metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzotriazin-4(3H)-il] acetaldehído (en forma del hemiacetal de metilo)

- 40 Se disolvió 6-(metiloxi)-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona (75 mg, 0,346 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml). Se añadió una solución de peryodato de sodio (185 mg, 0,865 mmol), seguido de tetraóxido de osmio (0,1 ml de una solución acuosa al 4 %). La mezcla se agitó a la t.a. durante 4 h, y después el 1,4-dioxano se evaporó a vacío, después la fase acuosa restante se extrajo con un 20 % de MeOH/DCM (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar (6-[O-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzotriazin-4(3H)-il] acetaldehído (que existe en su mayor parte en forma del hemiacetal de metilo) en forma de un aceite impuro de color amarillo (89 mg, 117 %). ES (ES⁺) m/z 220 MH⁺, 252 (hemiacetal de metilo H⁺).
- 45

(c) (1-{2-[6-(Metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzotriazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de [6-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzotriazin-4(3H)-il] acetaldehído (en forma del hemiacetal de metilo) (89 mg, 0,346 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (69 mg, 0,346 mmol) en cloroformo (5 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó durante 2 h antes de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (220 mg, 1,038 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h antes de la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La reacción se extrajo después con un 20 % de MeOH en DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto deseado (48 mg, 34 %).

ES (ES+) m/z 404 (MH^+).

(d) Diclorhidrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona

A una solución de (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzotriazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo (48 mg, 0,119 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se agitó a la t.a. durante 1 h antes de la evaporación y la trituración con acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional (42 mg, 94 %).

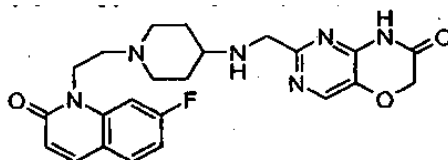
ES (ES+) m/z 304 (MH^+).

(e) Compuesto del título

Se trató una mezcla de diclorhidrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona (42 mg, 0,112 mmol) en cloroformo (2 ml) y MeOH (0,1 ml) con trietilamina (50 μl , 0,358 mmol) y se agitó durante 0,25 h antes de la adición de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (para una síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 2 (c) o el documento WO03/087098, Ejemplo 19 (d)) (18 mg, 0,112 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h antes de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (71 mg, 0,336 mmol). La reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). La reacción se extrajo después con un 20 % de MeOH en DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-20 % de MeOH/DCM para proporcionar la base libre del compuesto del título (26 mg, 51 %).

ES (ES+) m/z 453 (MH^+).

Ejemplo 123 Clorhidrato de 2-[(1-{2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil}-4-piperidinil)amino)metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona

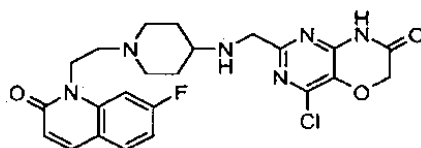


A una solución de 4-cloro-2-[(1-{2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil}-4-piperidinil)amino)metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona (véase el Ejemplo 124 (j) para una preparación) (67 mg, 0,13 mmol) en metanol (3 ml) se añadió NaHCO_3 (40 mg) seguido de un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (30 mg). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo 1 atm de hidrógeno (globo) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de nailon y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de un 0-20 % de MeOH/DCM para proporcionar la base libre del compuesto del título (10 mg, 16 %).

ES (ES+) m/z 453 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (2H, m), 1,88 - 2,09 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,60 - 2,72 (3H, m), 3,17 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,41 (2H, t), 4,72 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 10 Hz), 6,97 (1H, m), 7,2 (1H, dd, J 10,5, 2 Hz), 7,50 (1H, dd, J 10,5 Hz, 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 10 Hz), 7,9 (1H, s).

La base libre del compuesto del título se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 1 equivalente de HCl 4 M en 1,4-dioxano. Después esto se evaporó a sequedad.

Ejemplo 124 Clorhidrato de 4-cloro-2-[(1-{2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil}-4-piperidinil)amino)metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona



(a) {[2-(Etiloxi)-2-oxoetil]oxi} propanodioato de dimetilo

A una solución de diazopropanodioato de dimetilo (4 g, 25 mmol), preparada según Peace, Carman, Wulfman, Synthesis, 658-661, (1971), en DCM (10 ml) se añadió glicolato de etilo (1,2 ml, 12,8 mmol) seguido de un dímero de acetato de rodio (II) (2 g, 20 % mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de un 0-60 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite (3 g, 97 %). ES (ES+) m/z 235 (MH⁺).

(b) Ácido ({4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletenil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil}oxi) acético

A una solución de {[2-(etiloxi)-2-oxoetil]oxi} propanodioato de dimetilo (3 g, 12,8 mmol) en MeOH (10 ml) a la temperatura ambiente se añadió (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,87 g, 12,8 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 3 (g)) seguido de NaOMe (8,3 g, 38,4 mmol; solución al 25 % en metanol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación. ES (ES+) m/z 288 (MH⁺).

(c) ({4,6-Dicloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetato de metilo

Al ácido ({4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletenil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil}oxi) acético en bruto (~ 12,8 mmol) se añadió POCl₃ (8 ml, 76,9 mmol) seguido de N,N-dimetilanilina (1,7 ml, 12,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con metanol frío. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de un 0-30 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido (1,3 g, 30 % para 2 etapas). ES (ES+) m/z 340 (MH⁺).

(d) 2-({4-Amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetamida

A una solución de ({4,6-dicloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetato de metilo (1,1 g, 3,24 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió NH₄OH concentrado (2 ml, 20 eq). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un sólido que se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) con un gradiente de un 0-10 % de metanol en DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido (0,6 g, 61 %). ES (ES+) m/z 305 (MH⁺). También se obtuvieron 0,3 g de 4-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-6H-pirimido[5,4-δ][1,4]oxazin-7(8H)-ona.

(e) ({4-Amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso en una solución de 2-({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetamida (0,6 g, 1,97 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido (0,55 g, 84 %) que se usó sin purificación. ES (ES+) m/z 334 (MH⁺).

(f) 4-Cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona

A una solución de ({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-5-pirimidinil}oxi) acetato de etilo (0,55 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ sólido (0,46 g, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido que se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) con un gradiente de un 0-10 % de metanol en DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido (0,47 g, 99 %). ES (ES+) m/z 288 (MH⁺).

(g) 4-Cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído

A una solución de 4-cloro-2-[(E)-2-feniletenil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona (0,45 g, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (10 ml) se añadió NaIO₄ (1,26 g, 4,4 mmol) junto con una cantidad catalítica de OsO₄ (0,36 ml, al 4 % en peso en agua). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido que se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) con un gradiente de un 0-10 % de metanol en DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,28 g, 84 %). ES (ES+) m/z 214 (MH⁺).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,03 (2H, s), 8,9 (1H, s a), 9,9 (1H, s).

(h) {1-[2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se combinó (7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldehído (0,50 g, 2,41 mmol) (para una preparación véase el Ejemplo de referencia 88 (a)) con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,48 g, 2,41 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM (20 ml). Se añadió un exceso de Na_2SO_4 como agente secante y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,53 g, 7,23 mmol) y la reacción se agitó 2 h adicionales. La solución se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH- NH_4OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,678 g, 72 %). CLEM: m/z 390,4 (MH^+).

(i) Clorhidrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-2(1H)-quinolinona

A una solución de {1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,67 g, 1,74 mmol) en DCM (20 ml), se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,18 ml, 8,71 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a vacío para producir el producto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,55 g; 98 %).

CLEM: m/z 290,0 (MH^+).

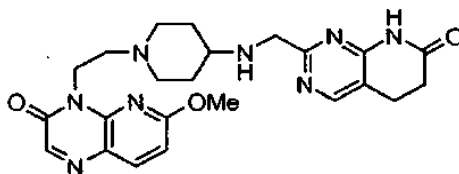
(j) Compuesto del título

A una solución de clorhidrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-7-fluoro-2(1H) quinolinona (0,40 g, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) y metanol (2 ml) se añadió 4-cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído (0,026 g, 0,12 mmol) seguido de NaHCO_3 (0,1 g, 1,2 mmol) y Na_2SO_4 anhidro como agente secante. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h antes de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (80 mg, 0,36 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con un 20 % de MeOH en DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se evaporaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de un 0-20 % de MeOH/DCM para proporcionar la base libre del compuesto del título (24 mg, 40 %).

ES (ES+) m/z 487 (MH^+). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (2H, m), 1,88 - 2,09 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,60 - 2,72 (3H, m), 3,17 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,41 (2H, t), 4,72 (2H, s), 6,63 (1H, d, J 10 Hz), 6,97 (1H, m), 7,2 (1H, dd, J 10,5, 2 Hz), 7,50 (1H, dd, J 10,5 Hz, 2 Hz), 7,68 (1H, d, J 10 Hz).

La base libre del compuesto del título se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 1 equivalente de HCl 4 M en 1,4-dioxano. Después esto se evaporó a sequedad.

Ejemplo 125 Clorhidrato de 2-[[1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-4-piperidinil}amino]metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona



(a) 2-[Bis(metiloxi)metil]-4-cloro-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución de 4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Ejemplo 126 (k)) (1,43 g, 6,78 mmol) en MeOH se añadió p-TsOH $\cdot$ H_2O (0,13 g, 0,68 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío para producir el producto deseado que se usó sin purificación adicional. CLEM: m/z 257,9 (MH^+).

(b) 2-[Bis(metiloxi)metil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A la 2-[bis(metiloxi)metil]-4-cloro-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona en bruto (se asumen 6,78 mmol) disuelta en MeOH se añadió Pd al 10 % / C (0,15 g). La solución se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) durante una noche. El Pd/C se eliminó mediante una filtración y la solución se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH- NH_4OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,873 g, 58 % en 2 etapas).

CLEM: m/z 223,9 (MH^+).

(c) 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

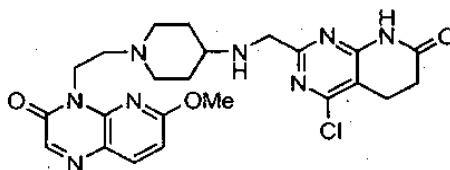
A una solución de 2-[bis(metilo)etil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,873 g, 3,91 mmol) en 1:1 de H₂O/acetona (10 ml) se añadió p-TsOH · H₂O (0,074 g, 0,391 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 días con p-TsOH · H₂O (0,20 g) adicional. Después de la desaparición del material de partida, la solución se concentró a vacío para producir el producto deseado (1,023 g).

CLEM: m/z 178,0 (MH⁺).

(d) Compuesto del título

A una solución de clorhidrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metilo)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (véase el Ejemplo 126 (m) para una preparación) (0,600 g, 1,98 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM, se añadió 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (0,350 g, 1,98 mmol), NaHCO₃ (0,831 g, 9,90 mmol) y un exceso de Na₂SO₄. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (1,68 g, 7,92 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h adicional, después se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1), seguido de una purificación adicional mediante el uso de MeOH al 10 % / DCM y después DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir la base libre del producto deseado (0,396 g, 43 %). CLEM: m/z 465,2 (MH⁺). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 1,90 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 2,18 (t, J = 10,61 Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 5 H) 2,93 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,07 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,00 - 4,03 (m, 3 H) 4,52 - 4,62 (m, 2 H) 6,70 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H).

La base libre del compuesto del título se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de 1 equivalente de HCl 1 M en éter.

Ejemplo 126 Clorhidrato de 4-cloro-2-[[1-(2-[6-(metilo)3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil)-4-piperidinil]amino]metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona

(a) N-[2,2-Bis(metilo)etil]-6-(metilo)-3-nitro-2-piridinamina

Se calentó una mezcla de 2-cloro-6-(metilo)-3-nitropiridina (10 g, 53 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (5,6 g, 6,2 ml, 53 mmol) y carbonato de potasio (7,4 g, 53 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y DMF (10 ml) a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se extrajo con DCM y salmuera. El extracto orgánico se añadió a una columna de sílice que después se eluyó con un 0-100 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando un sólido de color amarillo (12,4 g, 90 %).

EM (+ve electronebulización iónica) m/z: 258 (MH⁺).

(b) N²-[2,2-Bis(metilo)etil]-6-(metilo)-2,3-piridindiamina

Se hidrogenó una solución de N-[2,2-bis(metilo)etil]-6-(metilo)-3-nitro-2-piridinamina (2,5 g, 10 mmol) en metanol a 50 psi durante 0,5 h sobre paladio al 10 % sobre carbono (0,9 g). La mezcla se filtró, se evaporó y se destiló azeotrópicamente con cloroformo, proporcionando un aceite oscuro (2,2 g).

EM (+ve electronebulización iónica) m/z: 228 (MH⁺).

(c) N-[2-[[2,2-bis(metilo)etil]amino]-6-(metilo)-3-piridinil] glicinato de etilo

Se agitó una mezcla de N²-[2,2-bis(metilo)etil]-6-(metilo)-2,3-piridindiamina (2,2 g, 10 mmol), bromoacetato de etilo (1,1 ml, 1,65 g, 10 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 20 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y DMF (5 ml) a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se concentró y se añadió a una columna de sílice que después se eluyó con un 0-100 % de acetato de etilo en hexano proporcionando el producto (2,5 g, 82 %).

EM (+ve electronebulización iónica) m/z: 314 (MH⁺).

(d) 4-[2,2-Bis(metilo)etil]-6-(metilo)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

Se calentó una mezcla de N-[2-[[2,2-bis(metilo)etil]amino]-6-(metilo)-3-piridinil] glicinato de etilo (1 g, 3,2 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,6 mmol) en DMF (64 ml, 0,05M) a 105-110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió MnO₂ (0,8 g, 11 mmol), y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se filtró, se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. El extracto orgánico se concentró y se

añadió a una columna de sílice que después se eluyó con un 0-100 % acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto deseado (0,78 g, 78 %).

EM (+ve electronebulización iónica) m/z: 266 (MH⁺).

(e) [6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a 4-[2,2-bis(metiloxi)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (0,9 g, 3,4 mmol) en agua (3 ml) a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de un 0-10 % de MeOH / DCM / 1 % de NH₄OH para dar el producto en forma de una mezcla de aldehído y hemiacetal (0,6 g, 80 %).

10 EM (+ve electronebulización iónica) m/z: 220 (MH⁺).

(f) 1,1,3-Propanotricarboxilato de 3-etil 1,1-dimetilo

A una solución de malonato de dimetilo (2,5 g, 18,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió NaH (0,038 g, 0,95 mmol, al 60 % en aceite mineral). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. En otro matraz se disolvió acrilato de etilo (1,02 ml, 9,45 mmol) en THF anhidro (1 ml) y después se añadió gota a gota durante 30 minutos a la solución de malonato de dimetilo. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el compuesto deseado (1,68 g, 77 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,20 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 2,37 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,47 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 6 H) 4,12 (c, J = 7,24 Hz, 2 H).

(g) (2E)-3-Fenil-2-propenimidamida

Se disolvió cinamonitrilo (25,0 g, 194 mmol) en EtOH. La solución se enfrió hasta 0 °C y se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución durante 30 minutos. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOH (100 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de NH₃/MeOH (7 M, 69 ml, 484 mmol) a través de un embudo de adición. Una vez añadida, la solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche, y el NH₄Cl resultante se eliminó mediante una filtración. La solución se concentró a vacío y el producto resultante se usó sin purificación adicional (28,6 g en bruto). CLEM: m/z 147,4 (MH⁺).

30 (h) 3-{4-Hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de etilo

Se combinaron el 1,1,3-propanotricarboxilato de 3-etil 1,1-dimetilo (1,65 g, 7,11 mmol) y la (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,04 g, 7,11 mmol) en EtOH (36 ml). Se añadió trietilamina (1,98 ml, 14,2 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h sin ningún cambio según la CLEM. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con NaOMe en MeOH (1,0 ml, 5,33 mmol, solución al 25-30 % p/p) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadieron otras dos porciones de NaOMe en MeOH (2 x 1,0 ml) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Después de este tiempo se había formado un precipitado de color amarillo que se eliminó mediante una filtración. Las aguas madres se acidificaron hasta pH 2 con HCl 1 N, y la solución se concentró a vacío. El material resultante se combinó con el sólido de color amarillo y se usó sin purificación adicional. CLEM: m/z 315,2 (MH⁺).

40 (i) 3-{4,6-Dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo

Se disolvió 3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de etilo en bruto (7,1 mmol) en POCl₃ (25 ml) y a la solución se añadió lentamente N,N-dimetilanilina (0,862 g, 0,9 ml, 7,1 mmol). Después la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución resultante se añadió cuidadosa y lentamente a agua helada para inactivar el exceso de POCl₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,48 g, 19 % en 2 etapas). CLEM: m/z 351,4 (MH⁺).

(j) 4-Cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 50 A una solución de 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo (0,42 g, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió NH₄OH concentrado (3,5 ml). La reacción se calentó a 75 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) para producir el compuesto deseado (0,072 g, 21 %). CLEM: m/z 286,2 (MH⁺). También se obtuvo la 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanamida (0,175 g).

CLEM: m/z 303,3 (MH⁺).

Se disolvió 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanamida (0,175 g, 0,58 mmol) en EtOH y se burbujeó gas HCl a través de la solución hasta saturación. La solución se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó hasta pH 9 con una solución de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 332,2 (MH⁺). Este producto se disolvió después en DMF (5 ml), se trató con K₂CO₃ (0,16 g, 1,16 mmol) y se calentó a 75 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) con DCM / (DCM:MeOH:NH₄OH) 90:10:1 para producir 0,11 g adicionales del compuesto deseado. CLEM: m/z 286,2 (MH⁺).

(k) 4-Cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

Se disolvió 4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,18 g, 0,64 mmol) en una solución 2:1 de 1,4-dioxano/agua (6 ml) y se enfrió hasta 0 °C, se añadieron NaIO₄ (0,314 g, 1,47 mmol) y OsO₄ catalítico (1 ml, solución acuosa al 4 %) y la solución se agitó después a la temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua, y se extrajo con un 10 % de MeOH/DCM (4 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el compuesto deseado (0,05 g, 44 %). CLEM: m/z 212,0 (MH⁺).

(l) (1-{2-[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se combinó [6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (0,250 g, 1,14 mmol) con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,229 g, 1,14 mmol) en una solución 1:1 de MeOH/DCM. Se añadió un exceso de Na₂SO₄ como agente secante y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,724 g, 3,42 mmol) y la reacción se agitó 2 h adicionales. La solución se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el compuesto deseado (0,271 g, 59 %). CLEM: m/z 404,6 (MH⁺).

(m) 4-[2-(4-Amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

A una solución de (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,27 g, 0,67 mmol) en DCM se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (1,68 ml, 6,7 mmol, solución 4 M). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se concentró a vacío para proporcionar la sal de clorhidrato.

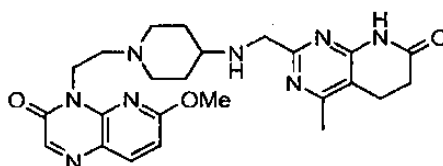
La sal de clorhidrato se recogió en 1:1 de MeOH/DCM. Después, esta solución se trató con resina de carbonato de MP (10 equivalentes; Argonaut Technologies Inc.) y se agitó durante 1 h. La resina se eliminó mediante una filtración y la solución se concentró a vacío para producir la base libre en forma de un sólido de un color blanquecino (0,22 g, cuantitativa). CLEM: m/z 304,3 (MH⁺).

(n) Compuesto del título

A una solución de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (0,064 g, 0,213 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM, se añadió 4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (0,045 g, 0,213 mmol) y un exceso de Na₂SO₄. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,135 g, 0,639 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales, se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir la base libre del compuesto del título (0,062 g, 58 %).

CLEM: m/z 499,6 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 1,96 (d, J = 15,92 Hz, 2 H) 2,28 (s, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 2,73 - 2,84 (m, 5 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 4,01 - 4,06 (m, 4 H) 4,54 - 4,65 (m, 2 H) 6,66 - 6,76 (m, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 1 H).

Una porción de la base libre del compuesto del título (27 mg) se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 1 equivalente de HCl 1 M en éter. Después, esto se evaporó a sequedad (rendimiento de 25 mg).

Ejemplo 127 Clorhidrato de 4-metil-2-[(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil)amino]metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona

(a) 3-{4-Hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de metilo

- 5 Se combinaron 1,1,3-propanotricarboxilato de 3-etil 1,1-dimetilo (23,8 g; 103 mmol) y (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (10,0 g; 68,4 mmol) en MeOH (400 ml), se trataron con NaOMe en MeOH (31,0 g; 143 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. La solución se oscureció, y el sólido de color verde oscuro se eliminó mediante una filtración. La solución se concentró a vacío, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N y el precipitado de color amarillo resultante se eliminó mediante una filtración. Las aguas madres acuosas se extrajeron con EtOAc. Durante la extracción se formó más precipitado de color amarillo y se recogió. Los sólidos de color amarillo combinados se secaron a vacío y se usaron sin purificación adicional (12,1 g, 59 %).
- 10 CLEM: m/z 301,0 (MH⁺).

(b) 3-{4,6-Dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de metilo

- 15 Se disolvió 3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de metilo en POCl₃ (75 ml), se trató con N,N-dimetilanilina (4,85 g, 40 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución resultante se añadió cuidadosa y lentamente a agua helada para inactivar el exceso de POCl₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (3,04 g, 23 %).
- 20 CLEM: m/z 337,2 (MH⁺).

(c) 4-Cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 25 A una solución de 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de metilo (3,04 g, 9,02 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió NH₄OH concentrado (20 ml). La reacción se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La solución se concentró a vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir un sólido de color amarillo (1,69 g) que consiste en 4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (CLEM: m/z 285,9 (MH⁺)) y 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de metilo (CLEM: m/z 317,9 (MH⁺)).
- 30 A los productos combinados (1,69 g) disueltos en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (0,74 g; 5,3 mmol), y la solución se calentó a 70 °C durante 30 minutos. La solución se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,92 g, 36 % en 2 etapas).
- 35 CLEM: m/z 285,9 (MH⁺).

(d) 4-Metil-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 40 Se disolvió 4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,434 g, 2,05 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió a un vial para microondas. Se añadieron MeB(OH)₂ (0,273 g, 4,56 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,107 g, 0,152 mmol) y K₂CO₃ (1,05 g, 7,61 mmol) y el vial se tapó. La reacción se calentó a 140 °C en el microondas durante 10 minutos. La reacción se concentró en gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,431 g, 74 %). CLEM: m/z 265,9 (MH⁺).

(e) 4-Metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

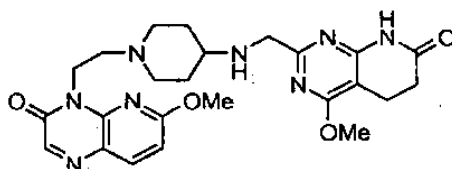
- 45 Se disolvió 4-metil-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,43 g, 1,63 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se enfrió hasta -78 °C. Se burbujeó ozono gaseoso a través de la solución hasta que se volvió de color azul oscuro. Después de agitar durante 10 minutos adicionales a -78 °C, se añadió sulfuro de metilo (1,0 ml) en una porción. La solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró sobre sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,178 g, 49 %).
- 50 CLEM: m/z 191,9 (MH⁺).

(f) Compuesto del título

A una solución de clorhidrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (0,097 g, 0,287 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM (16 ml) se añadió 4-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (0,064 g, 0,287 mmol), NaHCO₃ (0,12 g, 1,44 mmol) y un exceso de Na₂SO₄. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,182 g, 0,861 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales, después se concentró en gel de sílice y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir la base libre del producto deseado en forma de una película oleosa amarillenta (0,072 g, 53 %).

CLEM: m/z 479,2 (MH⁺). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 1,91 (d, J = 11,12 Hz, 2 H) 2,20 (t, J = 10,61 Hz, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,49 - 2,59 (m, 1 H) 2,68 - 2,79 (m, 4 H) 2,93 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,06 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 4,54 - 4,63 (m, 2 H) 6,72 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

La base libre del compuesto del título se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 1 equivalente de HCl 4 M en 1,4-dioxano. Después esto se evaporó a sequedad.

Ejemplo 128 Clorhidrato de 4-(metiloxi)-2-[(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-4-piperidinil)amino]metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona

(a) 4-(Metiloxi)-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una suspensión de 4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,45 g, 1,58 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (0,094 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, momento en el cual se añadieron 0,10 g adicionales de NaOMe y se continuó el reflujo. Esto se repitió dos veces más durante 9 h. Después de la desaparición de todo el material de partida (CLEM), la reacción se concentró en gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,404 g, 91 %).

CLEM: m/z 282,2 (MH⁺).

(b) 4-(Metiloxi)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

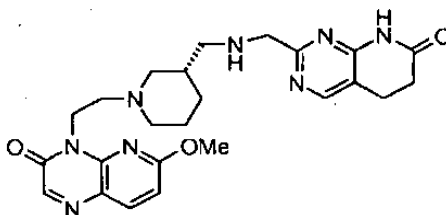
Se disolvió 4-(metiloxi)-2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (0,40 g, 1,44 mmol) en DCM (20 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se burbujó O₃ a través de la solución hasta que se volvió de un color azul oscuro. La solución se agitó 10 minutos adicionales a -78 °C y después se añadió sulfuro de metilo (1,0 ml) en una porción. La solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 días. La solución se concentró sobre sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,216 g, 72 %). CLEM: m/z 207,6 (MH⁺).

(c) Compuesto del título

A una solución de clorhidrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (0,105 g, 0,309 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM (16 ml) se añadió 4-(metiloxi)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (0,074 g, 0,309 mmol), NaHCO₃ (0,13 g, 1,55 mmol) y un exceso de Na₂SO₄. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,196 g, 0,927 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales, después se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir la base libre del producto deseado en forma de una película oleosa amarillenta (0,114 g, 75 %).

CLEM: m/z 495,3 (MH⁺). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,19 (t, J = 10,61 Hz, 2 H) 2,55 (ddd, J = 14,21, 10,29, 4,04 Hz, 2 H) 2,65 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,71 - 2,78 (m, 2 H) 2,83 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,06 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 2 H) 3,98 - 4,01 (m, 3 H) 4,01 - 4,04 (m, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 6,72 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

La base libre del compuesto del título se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 1 equivalente de HCl 4 M en 1,4-dioxano. Después esto se evaporó a sequedad.

Ejemplo 133 Diclorhidrato de 2-(((3S)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-3-piperidinil)metil)amino}metil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona

(a) [((3S)-1-{2-[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-3-piperidinil)metil] carbamato de fenilmetilo

- 5 Se combinó [6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (para una preparación véase el Ejemplo 126 (e)) (0,30 g, 1,36 mmol) con [(3R)-3-piperidinilmetil] carbamato de fenilmetilo (para una preparación véase el Ejemplo de referencia 92 (b)) (0,337 g, 1,36 mmol) en una solución 1:1 de MeOH/DCM (30 ml). Se añadió un exceso de Na₂SO₄ como agente secante y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,86 g, 4,08 mmol) y la reacción se agitó 2 h adicionales. La solución resultante se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir el producto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,37 g, 61 %).

CLEM: m/z 452,1 (MH⁺).

(b) 4-{2-((3S)-3-(Aminometil)-1-piperidinil)etil}-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

- 15 A una solución de [((3S)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-3-piperidinil)metil] carbamato de fenilmetilo (0,37 g, 0,83 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd al 10 % / C (0,10 g). La solución se hidrogenó en un aparato Parr a 50 PSI durante 3 h. El catalizador de Pd/C se eliminó mediante una filtración, se añadió MnO₂ (0,22 g, 2,48 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. El MnO₂ se eliminó mediante una filtración y el material en bruto (un aceite de color amarillento) se usó sin purificación adicional (0,26 g, 97 % en 2 etapas).

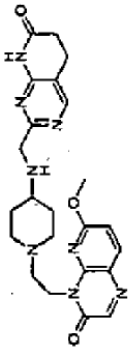
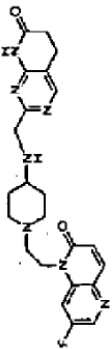
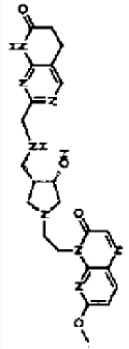
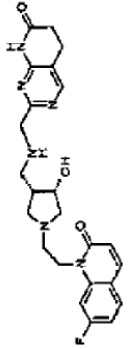
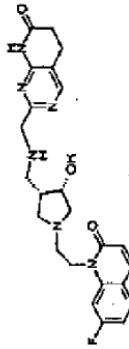
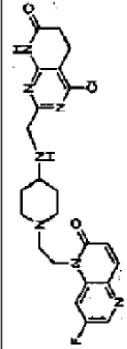
20 CLEM: m/z 318,1 (MH⁺).

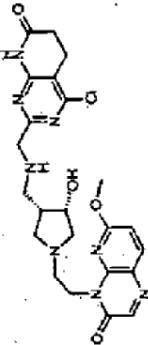
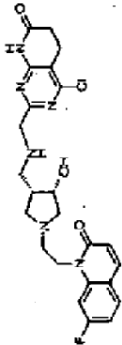
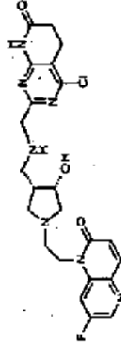
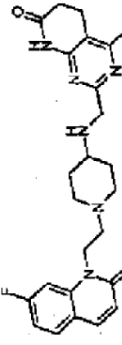
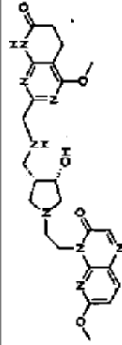
(c) Compuesto del título

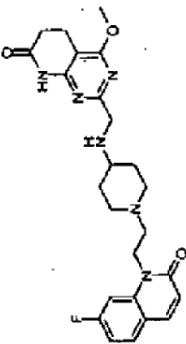
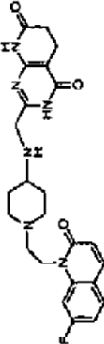
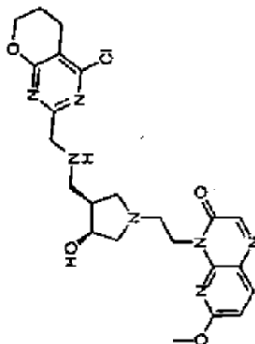
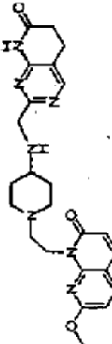
- 25 A una solución de 4-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1-piperidinil]etil}-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (0,072 g, 0,23 mmol) en 1:1 de MeOH/DCM (20 ml), se añadió 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (para una preparación véase el Ejemplo 125 (c)) (0,04 g, 0,23 mmol) y un exceso de Na₂SO₄. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (1,68 g, 7,92 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Un análisis mediante una CLEM mostró únicamente un 50 % de producto, por lo tanto se añadió una porción adicional de 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (0,04 g, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h adicionales. Después la solución se concentró en gel de sílice a vacío y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH₄OH (90:10:1) para producir la base libre del producto deseado en forma de una película oleosa amarillenta (0,034 g, 32 %). CLEM: m/z 479,2 (MH⁺). RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 - 1,69 (m, 2 H) 1,73 - 1,82 (m, 1 H) 1,95 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 2,18 (td, J = 10,99, 3,03 Hz, 1 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 2,67 - 2,75 (m, 4 H) 2,81 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,21 - 3,32 (m, 1 H) 3,88 - 4,00 (m, 2 H) 4,00 - 4,05 (m, 3 H) 4,57 - 4,68 (m, 2 H) 6,73 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,00 - 8,04 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

- 35 El compuesto se convirtió en la sal de diHCl mediante la disolución de la base libre en 1:1 de DCM:MeOH y la adición de 2 equivalentes de HCl 4 M en 1,4-dioxano. Después esto se evaporó a sequedad.

Tabla 5: salvo que se indique de otro modo, los Ejemplos 142-154, 262, 267, 275 y 277-281 se elaboraron a partir de los materiales de partida especificados mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 121 (c) - (e) para las unidades centrales protegidas por terc-butoxicarbonilo, o mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 61 (b) - (d) para las unidades centrales protegidas por bencil-oxicarbonilo.

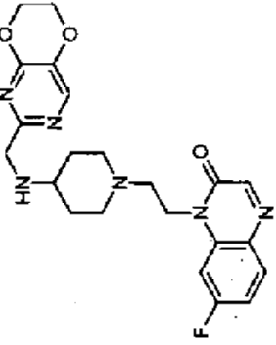
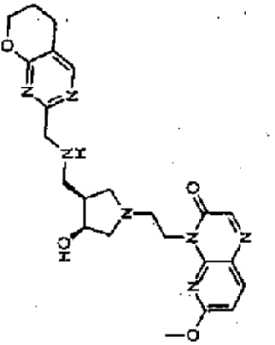
Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)
142	Di-HCl ES (ES+) m/z 465 (MH ⁺)		Preparado mediante el tratamiento de 2-[[1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-ilil]-4-piperidinil]amino]metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona (Ejemplo 125 (d)) con 2 equivalentes de HCl
143	mono-HCl ES (ES+) m/z 452 (MH ⁺)		[7-(Fluoro)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldehído (en forma del hemiacetal de metilo) (Ejemplo de referencia 7 (d)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))
144	mono-HCl ES (ES+) m/z 481		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído
145	mono-HCl ES (ES+) m/z 467 (MH ⁺)		(Ejemplo 126 (e)) [(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil} carbamato de fenilmetilo 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c)) (7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil} acetaldehído (Ejemplo de referencia 88 (a)) [(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil} carbamato de fenilmetilo 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))
146	mono-HCl ES (ES+) m/z 468 (MH ⁺)		[7-(Fluoro)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldehído(en forma del hemiacetal de metilo) (Ejemplo de referencia 7 (d)) [(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil} carbamato de fenilmetilo 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))
147	mono-HCl ES (ES+) m/z 486 (MH ⁺)		[7-(fluoro)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldehído (en forma del hemiacetal de metilo) (Ejemplo de referencia 7 (d)) 1,1-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 4-Cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 126 (k))

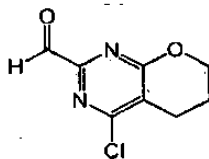
(continuación)				
Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)	
148	di-HCl ES (ES+) m/z 515/517 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldéhid (Ejemplo 126 (e)) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 4-Cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 126 (k))	
149	mono-HCl ES (ES+) m/z 501/503 (MH ⁺)		(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldéhid (Ejemplo de referencia 88 (a)) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 4-Cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 126 (k))	
150	di-HCl ES (ES+) m/z 502/503 (MH ⁺)		[7-(Fluoro)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldéhid (en forma del hemiacetal de metilo) (Ejemplo de referencia 7 (d)) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 4-Cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 126 (k))	
151	Mono-HCl ES (ES+) m/z 465 (MH ⁺)		(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldéhid (Ejemplo de referencia 88 (a)) Carbamato de 1,1-dimetil-4-piperidinilo 4-Metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 127 (e))	
152	di-HCl ES (ES+) m/z 511 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldéhid (Ejemplo 126 (e)) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 4-(Metiloxi)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 128 (b))	

(continuación)				Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)	
Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura			
153	Mono-HCl ES (ES+) m/z 481 (MH ⁺)			(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldéhid (Ejemplo de referencia 88 (a)) 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 4-(Metiloxi)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 128 (b))	
154	Mono-HCl ES (ES+) m/z 467 (MH ⁺)			Esto se elabora mediante el tratamiento de 2-(((1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-4-piperidinil)amino)metil)-4-(metiloxi)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona (Ejemplo 153) con HBr al 33 % en AcOH.	
262	Base libre ES (ES+) m/z 502/504 (MH ⁺)			[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldéhid (Ejemplo 126 (e)) [[[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 4-Cloro-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (véase la preparación A, a continuación)	
267	Mono-HCl ES (ES+) m/z 464 (MH ⁺)			[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il]acetaldéhid (obtenible mediante el tratamiento de la 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona con OsO ₄ NaO ₄ como en el Ejemplo de referencia 17 (a)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))	

(continuación)		Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)	
Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	
275	Base libre ES (ES+) m/z 452 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Preparación D)
277	Mono-trifluoroacetato ES (ES+) m/z 470 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) {[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil} carbamato de fenilmetilo 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (documento W02004014361, intermedio 8)
278A 278B	Mono-HCl Benzoato ES (ES+) m/z 452 (MH ⁺)		7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalini] acetaldehído (Ejemplo de referencia 34 (c)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))
279	Mono-HCl ES (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (documento W02004014361, intermedio 8)

(continuación)

Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)
280	di-HCl ES (ES+) m/z 441 (MH ⁺)		7-Fluoro-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldehído (Ejemplo de referencia 34 (c)) 4-Piperidinilcarbarnato de 1,1-dimetiletilo 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (documento W02004014361, intermedio 8)
281	di-HCl ES (ES+) m/z 468 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) {[(3R,4S)-4-Hidroxi-3-pirrolidinil]metil} carbarnato de fenilmetilo 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Preparación D)

Preparación A: 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído**(a) 1, 1,3-Propanotricarboxilato de 3-etil 1,1-dimetilo**

A una solución de malonato de dimetilo (2,5 g, 18,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió NaH (0,038 g, 0,95 mmol, al 60 % en aceite mineral). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. En un matraz aparte se disolvió acrilato de etilo en THF anhidro (1 ml) y después se añadió gota a gota durante 30 minutos a la solución de malonato de dimetilo. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (acetato de etilo) y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (1,68 g, 77 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, J = 7,07 Hz, 3H) 2,20 (c, J = 7,24 Hz, 2H) 2,37 (t, J = 7,33 Hz, 2H) 3,47 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 6H) 4,12 (c, J = 7,24 Hz, 2H).

(b) (2E)-3-Fenil-2-propenimidamida

Se disolvió cinamonitrilo (25,0 g, 194 mmol) en EtOH (etanol) (200 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución durante 30 minutos. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOH (100 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de NH₃/MeOH (7 M, 69 ml, 484 mmol) a través de un embudo de adición. Una vez añadida, la solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y el NH₄Cl resultante se eliminó mediante una filtración. La solución se concentró a vacío y el sólido de color blanco resultante se usó sin purificación adicional (26 g en bruto).

CLEM: m/z 147,4 (MH⁺).

(c) 3-{4-Hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de etilo

Se combinaron 1,1,3-propanotricarboxilato de 3-etil 1,1-dimetilo (1,65 g, 711 mmol) y (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,04 g, 7,11 mmol) en EtOH (36 ml). Se añadió trietilamina (1,98 ml, 14,2 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h sin ningún cambio según una CLEM. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con NaOMe en MeOH (1,0 ml, 5,33 mmol, solución al 25 % en peso) y la solución se calentó a reflujo durante 4 h adicionales. Se añadió otra porción de NaOMe en MeOH (1,0 ml, 5,33 mmol, solución al 25 % en peso) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, se formó un precipitado de color amarillo que se eliminó mediante una filtración. Las aguas madres se acidificaron a pH 2 con HCl 1 N, y la solución se concentró a vacío. El material resultante se combinó con el sólido de color amarillo y se usó sin purificación adicional.

CLEM: m/z 315,2 (MH⁺).

(d) 3-{4,6-Dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo

Se disolvió 3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-feniletetil]-1,6-dihidro-5-pirimidinil} propanoato de etilo en bruto en POCl₃ (25 ml) y a la solución se añadió lentamente N,N-dimetilanilina (0,9 ml, 7,1 mmol). Después, la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución resultante se añadió cuidadosa y lentamente a agua helada para inactivar el exceso de POCl₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,48 g, 19 % en 2 etapas).

CLEM: m/z 351,4 (MH⁺).

(e) 3-{4,6-Dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil}-1-propanol

Al 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo (0,35 g, 1,04 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió una solución 1 N de hidruro de litio y aluminio en THF (2,0 ml, 2,0 mmol). La reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se dejó calentar hasta 0 °C. Después de 2 h a 0 °C la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de metanol y 2 ml de agua. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (275 mg, 86 %) que se va a usar sin purificación adicional.

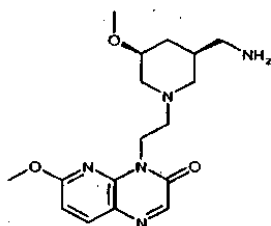
CLEM: m/z 309,0, 311,0 (MH⁺).

(f) 4-Cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina

Al 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidil}-1-propanol (275 mg, 0,89 mmol) en DMF (4 ml) se añadió K₂CO₃ (0,50 g, 3,6 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C y se dejó en agitación 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta la t.a., se concentró para eliminar la mayor parte del DMF y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,21 g, 88 %).
CLEM: m/z 272,9 (MH⁺).

(g) 4-Cloro-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

A la 4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina (0,21 g, 0,79 mmol) se disolvió en una solución 2:1 de 1,4-dioxano/agua (6 ml) y se enfrió hasta 0 °C, se añadieron NaIO₄ (0,50 g, 2,4 mmol) y OsO₄ catalítico (0,25 ml, solución acuosa al 4 %) y la solución se agitó después a la temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un DCM-MeOH (90:10) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de un color blanquecino (0,55 g, 36 %).

Preparación B: cis-4-{2-[(3RS,5SR)-3-(Aminometil)-5-(metiloxi)-1-piperidinil]etil}-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona(a) (3RS,5SR)-3-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-5-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *cis*-fenilmetilo

Al (3RS,5SR)-3-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1-piperidincarboxilato de *cis*-fenilmetilo (para una preparación, véase el Ejemplo 134 (e)) (0,92 g, 1,8 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (4 ml, 4,0 mmol). La reacción se dejó en agitación bajo nitrógeno mientras se calentaba a la temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 5-100 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto deseado (380 mg; 54 %) en forma de un aceite incoloro.

ES (ES⁺) m/z 395,1 (MH⁺).

(b) (3RS,5RS)-3-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-5-(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de *cis*-fenilmetilo

Al (3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-5-hidroxi-1-piperidincarboxilato de *cis*-fenilmetilo (380 mg, 0,96 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se añadió yodometano (1 ml, 16,1 mmol) y Ag₂O (1,15 g, 5,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® que se lavó con 25 ml de CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 10-100 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto deseado (210 mg; 53 %) en forma de un aceite incoloro.

ES (ES⁺) m/z 409,3 (MH⁺).

(c) *Cis*-2-[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-3-piperidinil]metil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

Al (3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-5-(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de *cis*-fenilmetilo (210 mg, 0,51 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd/C (50 mg; 10 %). La reacción se hidrogenó en un aparato Parr a 45 psi de H₂ durante 3 h. El hidrógeno fue desplazado con N₂ y la solución se filtró a través de una capa de Celite® para eliminar el catalizador, que se lavó con EtOH adicional (50 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado (125 mg; 90 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

ES (ES⁺) m/z 274,9 (MH⁺).

(d) 2-[[[(3RS,5SR)-5-(Metiloxi)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-3-piperidinil)metil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

A la *cis*-2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-3-piperidinil]metil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (125 mg, 0,43 mmol) en MeOH (1 ml) y CHCl₃ (5 ml) se añadió [6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (para una preparación véase el Ejemplo 126 (e)) (100 mg; 0,50 mmol) y la reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente bajo N₂ durante 4 horas. Se añadió Na(OAc)₃BH (210 mg; 1,0 mmol) y la reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 14 horas adicionales. La reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto deseado (110 mg; 55 %) en forma de un aceite incoloro. ES (ES⁺) m/z 478,2 (MH⁺).

(e) *cis*-4-{2-[[[(3RS,5SR)-3-(Aminometil)-5-(metiloxi)-1-piperidinil]etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin- 3(4H)-ona

A la 2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil}-3-piperidinil)metil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (110 mg, 0,23 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió hidrazina anhidra (0,5 ml, 15,0 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron para proporcionar el compuesto deseado (62 mg; 77 %) en forma de un sólido de color castaño que se usó sin purificación adicional. ES (ES⁺) m/z 348,0 (MH⁺).

Preparación C: [7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldehído

(a) 7-(Metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona y 6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona

Se calentó a reflujo una mezcla de 4-(metiloxi)-1,2-bencenodiamina (10 g, 72,5 mmol) y glioxalato de etilo (al 50 % en tolueno, 15,2 ml, 74,2 mmol) en etanol (400 ml) durante 2 h, se enfrió y se refrigeró durante una noche. El sólido se eliminó mediante una filtración, se lavó con etanol enfriado en hielo y se secó para dar una mezcla de 7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona y 6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona (en una proporción de aproximadamente 1:1, 9,99 g). La concentración de las aguas madres y el enfriamiento en hielo proporcionaron una segunda cosecha de isómeros mezclados (en una proporción de aproximadamente 2:1), que se recogió, se lavó y se secó como antes (1,11 g).

(b) 7-(Metiloxi)-2-(2-propen-1-iloxi) quinoxalina (O-alilo 1) y 6-(metiloxi)-2-(2-propen-1-iloxi) quinoxalina (O-alilo 2)

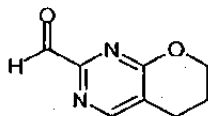
La mezcla de 7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona y 6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona (11,1 g, 63,1 mmol) se agitó con yoduro de alilo (6,25 ml, 69,6 mmol) y carbonato de potasio (26,2 g, 189,8 mmol) en dimetilformamida (200 ml) a la temperatura ambiente durante 2,5 h y después se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con diclorometano, y las fracciones orgánicas se secaron y se evaporaron. Una cromatografía sobre sílice, eluyendo con un 0-100 % de éter/éter de petróleo, proporcionó en primer lugar el isómero O-alilo 1 (1,18 g, 9 %), seguido del isómero O-alilo 2 (1,99 g, 15 %), y finalmente una mezcla de los dos isómeros N-alilo 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona y 6-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (9,18 g, 67 %).

(c) 7-(Metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona

Se calentaron a reflujo todos los isómeros O-alilo 1 (1,18 g, 5,45 mmol) con tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (120 mg) en tolueno (25 ml) durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con un 50-100 % de acetato de etilo/hexano para dar la 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (1,03 g, 87 %).

(d) Compuesto del título

Se trató una mezcla de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (1,03 g, 4,75 mmol) y peryodato de sodio (4,68 g, 21,8 mmol) en 2-butanol (20 ml) y agua (40 ml) con tetraóxido de osmio (solución al 4 % en agua, 1,1 ml) y la mezcla se agitó durante 3,75 h. El butanol se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, después con diclorometano/THF. Los extractos se secaron y se evaporaron, y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con un 50-100 % de acetato de etilo/hexano para dar el aldehído (0,68 g, 66 %). EM (+ve electronebulización iónica) m/z 219 (MH⁺), 237 ([M + H₂O]⁺), 233 (MCH₃⁺), 251 ([M + MeOH]⁺).

Preparación D: 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído**(a) 5-(3-Hidroxipropil)-2-[(E)-2-feniletetil]-4(1H)-pirimidinona**

- 5 A la δ -valerolactona (2,0 g; 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se añadió formiato de etilo (1,6 ml; 21 mmol) e hidruro de sodio (1,0 g de una dispersión al 60 % p:p en aceite, 25 mmol). La reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 45 min. Se añadió una solución de (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (2,92 g; 20 mmol) en EtOH (25 ml), después la mezcla calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, los disolventes se eliminaron y los residuos en bruto se purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-10 % de MeOH/DCM. Las fracciones que contienen el producto se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (2,3 g, 45 %).
- 10 ES (ES+) m/z 257 (MH⁺).

(b) 2-[(E)-2-Feniletetil]-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina

- 15 A la 5-(3-hidroxipropil)-2-[(E)-2-feniletetil]-4(1H)-pirimidinona (1,0 g; 4,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió trifenilfosfina (1,6 g; 6,0 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,0 g; 6,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (100 ml), y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, los disolventes se eliminaron y el residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de un 0-2,5 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto deseado (0,81 g; 84 %).
- 20 ES (ES+) m/z 239 (MH⁺).

(c) 6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

- 25 Se disolvió 2-[(E)-2-feniletetil]-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidina (0,5 g, 2,1 mmol) en DCM (20 ml) y se burbujeó O₃ a través de la reacción a -78 °C durante 15 min. Después se burbujeó nitrógeno a su través durante 10 min para eliminar el exceso de O₃ y la reacción se inactivó con sulfuro de dimetilo (2,0 ml, 32,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la t.a. y se agitó durante otras 14 horas. Después se eliminaron todos los disolventes para dar el compuesto deseado (0,28 g; 80 %) que se usó sin purificación adicional.
- ES (ES+) m/z 165 (MH⁺).

30 Preparación F: 7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído**(a) 2-[(E)-2-Feniletetil]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4(1H)-pirimidinona**

- 35 Se añadió lentamente NaH (0,38 g, 9,5 mmol, aceite de parafina al 60 %) a una solución de THF (20 ml) (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acetato de etilo (preparado mediante el tratamiento de hidroxiacetato de etilo con 3,4-dihidro-2H-pirano y TsOH) (1,0 g, 5,3 mmol) y formiato de etilo seco (3,9 g, 53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min y después calentó a 65 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se añadió a una solución en MeOH/EtOH (20 ml/20 ml) de (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (0,78 g, 5,3 mmol), la posterior mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. El material resultante se vertió en DCM (10 ml) que contiene gel de sílice (3 g) y se evaporó. La purificación mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de MeOH/DCM (del 0-10 %) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (1 g, 63 %).
- 40 CLEM: m/z 299 (MH⁺).

(b) Trifluorometansulfonato de 2-[(E)-2-feniletetil]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinilo

- 45 A una suspensión de 2-[(E)-2-feniletetil]-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4(1H)-pirimidinona (2,04 g, 6,84 mmol) en DCM (25 ml) se añadió piridina (1,22 ml, 15,05 mmol). Después de enfriar a -78 °C, se añadió lentamente anhídrido triflico (1,38 ml, 8,2 mmol) a través de una adición gota a gota. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 10 minutos, tiempo tras el cual el baño de refrigeración fue sustituido con un baño de agua helada, y la reacción se agitó durante 0,5 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó después con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color rojo oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 50 CLEM: m/z 431,0 (MH⁺).

(c) 2-[(E)-2-Feniletetil]-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinamina

- 5 Se hizo reaccionar trifluorometansulfonato de 2-[(E)-2-feniletetil]-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinilo en bruto (6,8 mmol) con una solución de amoníaco 0,5 M en 1,4-dioxano (136 ml) en un frasco a presión a 60 °C durante 24 h. La reacción se concentró a vacío, el residuo se recogió en DCM y se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de MeOH/DCM para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color castaño (1,28 g, 63 % para dos etapas). CLEM: m/z 298,0 (MH⁺).

(d) 4-Amino-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinol, clorhidrato

- 10 Se suspendió 2-[(E)-2-feniletetil]-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinamina (1,28 g, 4,3 mmol) en MeOH (25 ml) y se calentó en un baño de aceite a 50 °C hasta que se disolvió completamente. A esto se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,11 ml, 0,43 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 1,5 h. En este momento, la CLEM indicó poca progresión, por lo tanto se añadieron 1,1 ml adicionales de HCl 4 M / 1,4-dioxano y se continuó el calentamiento durante 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido de color castaño oscuro resultante se secó a alto vacío durante una noche, produciendo 1,08 g (100 %, para la sal de HCl). Este material se usó sin purificación adicional. CLEM: m/z 214,0 (MH⁺).
- 15

(e) 2-[(E)-2-Feniletetil]-1H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona

- 20 A una suspensión de clorhidrato de 4-amino-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinol (250 mg, 1,0 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (224 mg, 2,0 mmol) a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (0,11 ml, 1,0 mmol) a través de una adición gota a gota y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en un 10 % de MeOH-CHCl₃ y una pequeña cantidad de agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con un 10 % de MeOH-CHCl₃ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el sólido resultante se trituró con EtOAc. El sólido de color blanco se recogió mediante una filtración, produciendo 106 mg (42 %). CLEM: m/z 254,0 (MH⁺).
- 25

(f) Compuesto del título

- 30 A una suspensión de 2-[(E)-2-feniletetil]-1H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona (106 mg, 0,418 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se añadieron NaIO₄ (357 mg, 1,67 mmol) y OsO₄ (0,1 ml, al 4 % en peso en agua), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 h se añadieron 3 ml adicionales de 1,4-dioxano y 180 mg de NaIO₄. Después de un total de 7,5 h, la reacción se tapó y se almacenó en un congelador durante el fin de semana. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadió OsO₄ (0,1 ml, al 4 % en peso en agua) y la reacción se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco que se disolvió en DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con un 10 % de MeOH-DCM (6 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color marrón claro (92 mg) que no se purificó adicionalmente. CLEM: m/z 180,0 (MH⁺).
- 35

Preparación G: 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

- 40 (a) Sal sódica del α-formilglutarato de dietilo

Se preparó a partir de glutarato de dietilo y de formiato de etilo en presencia de sodio metálico en éter dietílico según el procedimiento de la bibliografía (J. Bigs, P. Sykes, J. Chemical Society (1959), 1849-55). Sólido obtenido (28 g; 45 %). CLEM (ES⁺) m/z 238 (MH⁺).

(b) 3-{4-Hidroxi-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo

- 45 La sal sódica del α-formilglutarato de dietilo (1 g, 4,2 mmol) y la (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (0,61 g, 4,2 mmol), preparados en el Ejemplo 126 (g), se combinaron en EtOH (20 ml) y MeOH (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 12 h. El disolvente se eliminó y el sólido resultante se trituró con éter y se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,75 g, 56 %). Las aguas madres contenían producto adicional que no fue aislado. CLEM (ES⁺) m/z 299 (MH⁺).

- 50 (c) 3-{4-Cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo

Se calentó el 3-{4-hidroxi-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo (11,6 g, 38,9 mmol) en POCl₃ (30 ml) a 120 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna (gel de sílice) mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexanos (del 30-50 %) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (6,6 g, 53 %). CLEM (ES⁺) m/z 317 (MH⁺).

(d) 2-[(E)-2-Feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona

A un matraz precintado de 320 ml a la temperatura ambiente se añadió 3-{4-cloro-2-[(E)-2-feniletetil]-5-pirimidinil} propanoato de etilo (6,6 g, 20,83 mmol) y amoníaco en MeOH (59,5 ml, 417 mmol, solución 7 M). El matraz se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 110 °C durante 7 h. Después de 3 h precipitó un sólido. Después, la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, seguido de un calentamiento durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de Buchner y el sólido resultante se lavó con etanol y se secó. Sólido obtenido (2 g, 36,3 %). CLEM (ES+) m/z 252 (MH⁺).

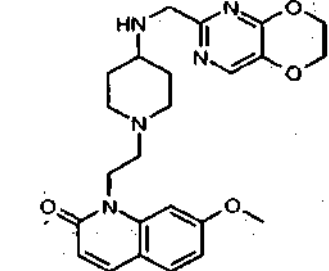
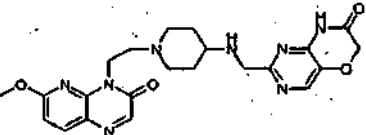
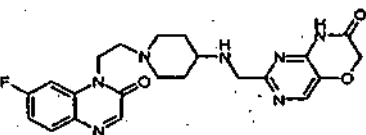
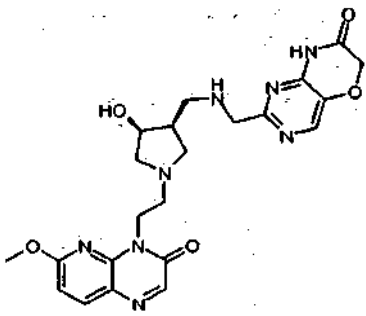
(e) 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo se añadió 2-[(E)-2-feniletetil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (600 mg, 2,39 mmol) en DMF (10 ml) y metanol (10 ml). Se burbujeó ozono a través de la solución a la temperatura ambiente durante 20 minutos y el exceso de ozono se purgó con una corriente de nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo (1,77 ml, 23,9 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se disolvió en un 20 % de MeOH-DCM. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con un 0-20 % de MeOH-DCM. Las fracciones recogidas proporcionaron el compuesto del título (400 mg, 95 % de rendimiento).

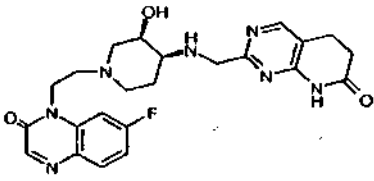
CLEM (ES+) m/z 177 (MH⁺).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,6 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 8,7 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 10,27 (s a, 1H).

Tabla 7: salvo que se indique de otro modo, los Ejemplos 310 y 312-315 se elaboraron a partir de los materiales de partida especificados mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 121 (c) - (e) para las unidades centrales protegidas por terc-butoxicarbonilo, o mediante el procedimiento general del Ejemplo de referencia 61 (b) - (d) para las unidades centrales protegidas por bencil-oxycarbonilo.

Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)
310	trifluoroacetato ES (ES+) m/z 452 (MH ⁺)		[7-(Metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldehído (Ejemplo de referencia 1 (d)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (documento WO2004014361, intermedio 8)
312	di-trifluoroacetato ES (ES+) m/z 467 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído (Preparación F)
313	di-HCl ES (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldehído (Ejemplo de referencia 34 (c)) 4-Piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo 7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído (Preparación F)
314	di-HCl ES (ES+) m/z 483 (MH ⁺)		[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldehído (Ejemplo 126 (e)) [[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil]metil] carbamato de fenilmetilo 7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-carbaldehído (Preparación F)

(continuación)

Número de ejemplo	Forma ensayada	Estructura	Materiales de partida (para una preparación véanse los Ejemplos referenciados)
315	Mono HCl ES (ES ⁺) m/z 468 (MH ⁺)		7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldehído (Ejemplo de referencia 34 (c)) [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 5 (c), terc-butil éster del ácido <i>cis</i> -(3-hidroxi-piperidin-4-il)-carbámico, Enantiómero 1) 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (Ejemplo 125 (c))

Actividad biológicaEnsayo de actividad antimicrobiana:

- 5 La actividad antimicrobiana de células completas se determinó mediante una microdilución del cultivo mediante el uso del procedimiento recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". Los compuestos se ensayaron en diluciones dobles sucesivas que variaban desde 0,016 hasta 16 mcg/ml.

- 10 Los compuestos se evaluaron frente a organismos grampositivos seleccionados entre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Además, los compuestos se evaluaron frente a organismos gramnegativos seleccionados entre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Mycoplasma pneumoniae*.

- 15 Las cepas clínicas de *L. pneumophila* se ensayaron mediante el uso de un procedimiento del CLSI modificado para una microdilución del cultivo. Para este ensayo, los compuestos se ensayaron en diluciones dobles sucesivas a lo largo de un intervalo de concentración de entre 0,03 y 32 mcg/ml. Se preparó un inóculo de cada cepa clínica de ensayo en medio de levadura tamponado y ajustado a una densidad equivalente a un patrón de McFarland de 0,5. Después de la inoculación, las placas de microtitulación se incubaron a 37 °C durante 72 horas.
- 20 Para las cepas clínicas de *C. pneumoniae*, se descongelaron las reservas y se diluyeron en CCM (medio de cultivo de Chlamydia) para producir un inóculo que contiene ~ 1 x 10⁴ unidades formadoras de inclusión/ml (UFI/ml). Se añadió una alícuota de 100 µl del inóculo a todos los pocillos de una placa de microtitulación que contiene células HEp-2 (una línea celular epitelial humana (faríngea)) cultivadas hasta confluencia. Las placas de microtitulación se centrifugaron durante 1 hora a 1.700 g, después se incubaron durante 1 hora a 35 °C en un 5 % de CO₂. Después se añadieron a las placas de microtitulación cien microlitros de los compuestos de ensayo diluidos, preparados en forma de series de diluciones dobles en CCM/cicloheximida. Después de una incubación de 72 horas a 35 °C en un 5 % de CO₂, las placas de microtitulación se tiñeron con un anticuerpo monoclonal murino conjugado con fluoresceína (Kallestad Cat. #532 Roche Biomedical Products) según las recomendaciones del fabricante. Después de la tinción, las UFI produjeron un color verde manzana, visible con respecto a las células HEp-2 contrateñidas de rojo cuando se observaban con un aumento de 100 x. La MIC se definió como la concentración mínima de compuesto a la cual no se observaban UFI.

Las MIC de *M. pneumoniae* se determinaron mediante el uso del procedimiento descrito por Tanner y Wu [1992]. Este procedimiento se modificó para permitir que los títulos aproximados del inóculo de exposición fueran predeterminados y establecidos en un objetivo de 10⁴ ufc/ml para el ensayo, con una tolerancia de 10³ - 10⁵ ufc/ml.

- 35 Se determinó que la concentración inhibidora mínima (MIC) era la menor concentración de compuesto que inhibía un crecimiento visible. Se usó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de la MIC.

- Cada uno de los Ejemplos indicados, según se han identificado en la presente solicitud, fue ensayado en al menos una de las formas salinas ejemplificadas. Salvo que se indique de otro modo, los Ejemplos indicados tenían una MIC ≤ 2 µg/ml frente a una cepa de al menos uno de los organismos indicados anteriormente. Para al menos una cepa de cada organismo indicado anteriormente, al menos un Ejemplo tenía una MIC ≤ 2 µg/ml.

Tanner, A. C. y WU, C. C. 1992. Adaptation of sensitive broth micro dilution technique to antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma gallisepticum*. Avian Diseases, 36, 74-717.

Ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

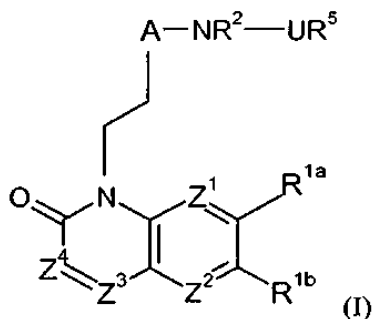
- La medición de la concentración inhibidora mínima (MIC) para cada compuesto ensayado se llevó a cabo en placas de microtitulación de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano. Se llevaron a cabo diez diluciones dobles de fármaco en DMSO puro, partiendo de 400 μM . Se añadieron cinco μl de estas soluciones de fármaco a 95 μl de medio Middlebrook 7H9 (líneas A-H, flechas 1-10 del diseño de la placa). Se usó isoniazida como control positivo, se prepararon 8 diluciones dobles de isoniazida partiendo de 160 $\mu\text{g ml}^{-1}$ y se añadieron 5 μl de esta curva de control a 95 μl de Middlebrook 7H9 (referencia del catálogo de Difco 271310) + medio ADC (referencia del catálogo de Becton Dickinson 211887) (flecha 11, líneas A-H). Se añadieron cinco μl de DMSO puro a la fila 12 (controles de crecimiento y de blanco).
- 5
- 10 El inóculo se estandarizó hasta aproximadamente 1×10^7 ufc/ml y se diluyó a 1 en 100 en medio Middlebrook 7H9 + ADC y Tween 80 al 0,025 % (Sigma P4780), para producir el inóculo final de la cepa H37Rv (ATCC25618). Se añadieron cien μl de este inóculo a la totalidad de la placa excepto a los pocillos G-12 y H-12 (controles de blanco). Todas las placas se colocaron en una caja precintada para impedir que se secaran los pocillos periféricos, y se incubaron a 37 °C sin agitación durante seis días. Se preparó una solución de resazurina mediante la disolución de un comprimido de resazurina (comprimidos de resazurina para ensayos con leche; Ref. 330884Y VWR International Ltd) en 30 ml de PBS estéril (solución salina tamponada con fosfato). A cada pocillo se añadieron 25 μl de esta solución. Se midió la fluorescencia (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitación a 530 nm, Emisión a 590 nm) después de 48 horas para la determinación del valor de la MIC.
- 15

Resultados del ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

- 20 Los Ejemplos 144, 147-149 y 278 se ensayaron en el ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Los Ejemplos 144, 147-149 y 278 mostraron un valor de la MIC de 1,7 $\mu\text{g/ml}$ o inferior.

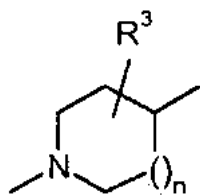
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables:

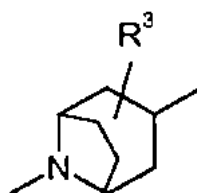


en la que:

- 5 dos de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son independientemente CR^{1c} o N y el resto son independientemente CR^{1c}; o Z³ y Z⁴ representan conjuntamente S y uno de Z¹ y Z² es CR^{1c} o N y el otro es independientemente CR^{1c}; R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se eligen independientemente entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C₁₋₆); alquiltio (C₁₋₆); trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hidroxí opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₆) o alquilo (C₁₋₆) sustituido con alcoxi (C₁₋₆); alquilo (C₁₋₆) sustituido con alcoxi (C₁₋₆); hidroxialquilo (C₁₋₆); un grupo amino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C₁₋₆), formilo, alquilcarbonilo (C₁₋₆) o alquilsulfonilo (C₁₋₆); o aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); o dos de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} en átomos de carbono adyacentes pueden formar conjuntamente un grupo etilendioxi; R² es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), o junto con R⁶ forma Y según se define a continuación; A es un grupo (i):



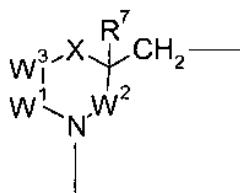
(ia)



(ib)

15

en el que: R³ es según se ha definido para R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} o es oxo o aminometilo y n es 1 o 2; o A es un grupo (ii)

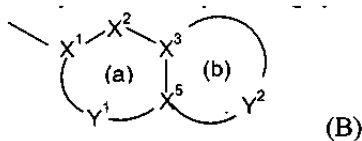


(ii)

- 20 W¹, W² y W³ son CR⁴R⁸; o W² y W³ son CR⁴R⁸ y W¹ representa un enlace entre W³ y N; X es O, CR⁴R⁸ o NR⁶; un R⁴ es según se ha definido para R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} y el resto y R⁸ son hidrógeno, o un R⁴ y R⁸ son conjuntamente oxo y el resto son hidrógeno; R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆); o junto con R² forma Y; R⁷ es hidrógeno; halógeno; hidroxí opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₆); o alquilo (C₁₋₆); Y es CR⁴R⁸CH₂; CH₂CR⁴R⁸; (C=O); CR⁴R⁸; CR⁴R⁸(C=O); o (C=O)CR⁴R⁸; o cuando X es CR⁴R⁸, R⁸ y R⁷ representan conjuntamente un enlace;
- 25

U se selecciona entre CO y CH₂; y

R⁵ es un sistema anular bicíclico heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, en el que el anillo heterocíclico (B) tiene un anillo (a) aromático que es un anillo pirimidínico opcionalmente sustituido en el que:

X^1 es C;

X^2 es N;

X^3 y X^5 son C; y

Y^1 es un grupo conector de 2 átomos -N-CR¹⁴;

y un anillo (b) no aromático e Y^2 es un grupo conector de 3-4 átomos, siendo cada átomo de Y^2 seleccionado independientemente entre N, NR¹³, O, S(O)_x, CO, CR¹⁴ o CR¹⁴R¹⁵ incluyendo al menos un heteroátomo, con O, S, CH₂ o NR¹³ unido a X^5 , donde R¹³ es distinto de hidrógeno, y NHCO unido a través de un N a X^3 , u O, S, CH₂ o NH unido a X^3 .

cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se elige independientemente entre: H; alquiltio (C₁₋₄); halo; carboxialquilo (C₁₋₄); alquilo (C₁₋₄); alcóxicarbonilo (C₁₋₄); alquilcarbonilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄) alquilo (C₁₋₄); hidroxi; hidroxi alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido con alquilo (C₁₋₄); o

R¹⁴ y R¹⁵ pueden representar conjuntamente oxo;

cada R¹³ es independientemente H; trifluorometilo; alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆), halo o trifluorometilo; alqueno (C₂₋₄); alcóxicarbonilo (C₁₋₄); alquilcarbonilo (C₁₋₄); alquilsulfonilo (C₁₋₆); aminocarbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente mono o disustituido con alquilo (C₁₋₄);

cada x es independientemente 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, metoxi, metilo, etilo, ciano o halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^{1a} es metoxi, ciano, flúor, cloro o bromo, y R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R² es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que U es CH₂.

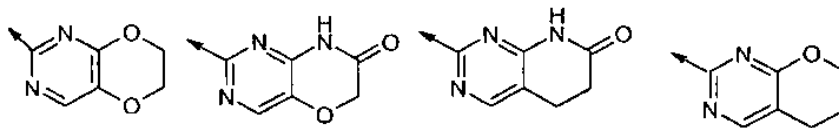
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁵ está opcionalmente sustituido:

6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-ilo;

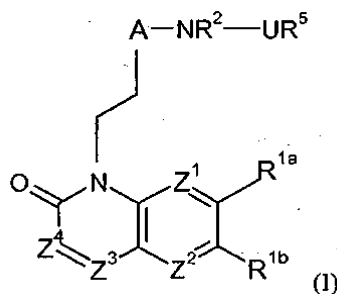
1H-pirido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida;

5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida; o

6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina 2-sustituida

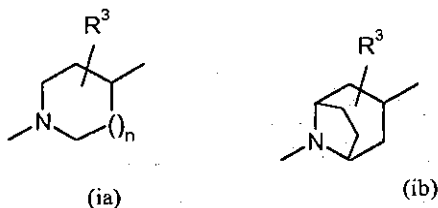


7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptables:

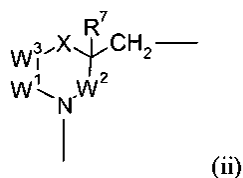


en la que:

dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son independientemente CR^{1c} o N y el resto son independientemente CR^{1c} ; o Z^3 y Z^4 representan conjuntamente S y uno de Z^1 y Z^2 es CR^{1c} o N y el otro es independientemente CR^{1c} ; R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se eligen independientemente entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); alquilo (C_{1-6}) sustituido con alcoxi (C_{1-6}); hidroxi alquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo (C_{1-6}) o alquilsulfonilo (C_{1-6}); o aminocarbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}); o dos de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} en átomos de carbono adyacentes pueden formar conjuntamente un grupo etilendioxi; R^2 es hidrógeno, o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y según se define a continuación; A es un grupo (i):

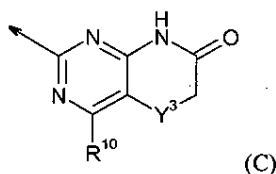


en las que: R^3 es según se ha definido para R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} o es oxo o aminometilo y n es 1 o 2; o A es un grupo (ii)



W^1 , W^2 y W^3 son CR^4R^8 ; o W^2 y W^3 son CR^4R^8 y W^1 representa un enlace entre W^3 y N; X es O, CR^4R^8 , o NR^6 ; un R^4 es según se ha definido para R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} y el resto y R^8 son hidrógeno o un R^4 y R^8 son conjuntamente oxo y el resto son hidrógeno; R^6 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}); o junto con R^2 forma Y; R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6}); Y es $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; $(C=O)$; CR^4R^8 ; $CR^4R^8(C=O)$; o $(C=O)CR^4R^8$; o cuando X es CR^4R^8 , R^8 y R^7 representan conjuntamente un enlace;

U se selecciona entre CO y CH_2 y en donde R^5 es:

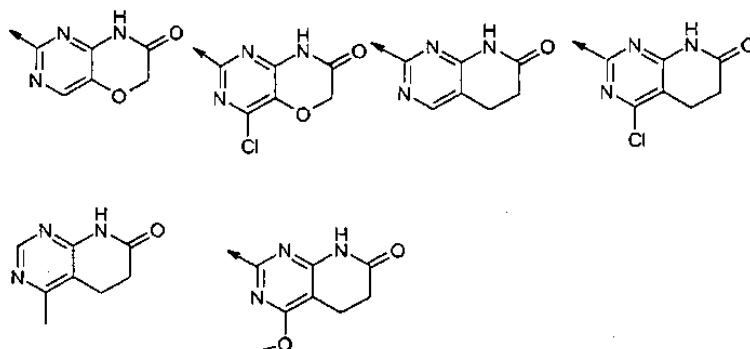


en la que:

Y^3 es CH_2 u O; y R^{10} se elige independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-6}) y alcoxi (C_{1-6}).

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 en el que R^5 es:

1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida;
4-cloro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona 2-sustituida;
5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida;
4-cloro-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida;
4-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida; o
4-metiloxi-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona 2-sustituida



9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que:

5 cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 Z^1 es N y cada uno de Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 Z^2 es N y cada uno de Z^1 , Z^3 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 Z^3 es N y cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es independientemente CR^{1c} ;
 Z^1 y Z^3 son N y Z^2 y Z^4 son independientemente CR^{1c} ;
 Z^2 y Z^3 son N y Z^1 y Z^4 son independientemente CR^{1c} ;
 Z^3 y Z^4 son N y Z^1 y Z^2 son independientemente CR^{1c} ;
 Z^3 y Z^4 conjuntamente son S y Z^1 y Z^2 son independientemente CR^{1c} ;
 Z^3 y Z^4 conjuntamente son S y Z^1 es CR^{1c} y Z^2 es N; o
 Z^1 y Z^2 son N y Z^3 y Z^4 son independientemente CR^{1c} .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 cuando sea dependiente de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 a 8, en el que Z^1 es CR^{1c} y R^{1a} y R^{1c} forman conjuntamente un grupo etilendioxi.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que A es un grupo (ia) en el que n es 1 y R^3 es hidrógeno o hidroxilo o A es 3-hidroxi-piperidino-4-ilmetilo o 4-hidroxi-piperidino-3-ilmetilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que A es un 4-hidroxi-piperidino-3-ilmetilo.

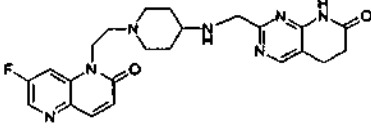
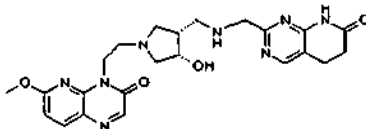
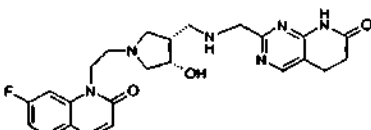
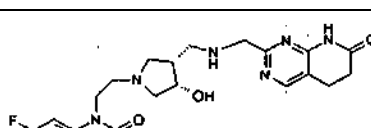
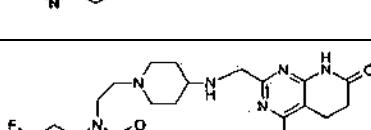
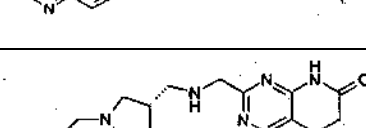
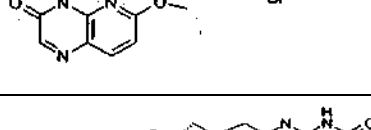
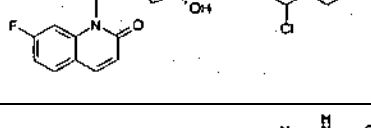
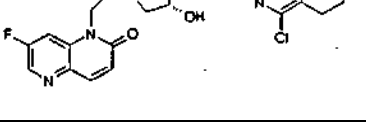
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

2-[[{1-[2-(7-Fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-4-piperidinil]amino}metil]-1H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona
4-Cloro-2-[[{1-[2-(7-fluoro-2-oxo-1(2H)-quinolinil)etil]-4-piperidinil]amino}metil]-1H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6H)-ona
2-[[{1-[2-[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-4-piperidinil]amino}metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona
4-Cloro-2-[[{1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-4-piperidinil]amino}metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona
4-Metil-2-[[{1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-4-piperidinil]amino}metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona
4-(Metiloxi)-2-[[{1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-4-piperidinil]amino}metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona
2-[[{((3S)-1-[2-[6-(Metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il]etil]-3-piperidinil)metil]amino}metil]-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona o la base libre de un compuesto de la Tabla:

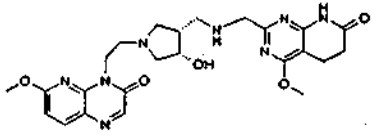
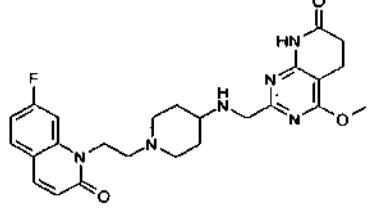
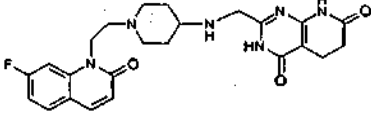
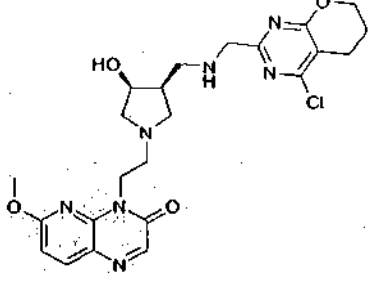
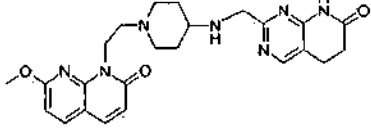
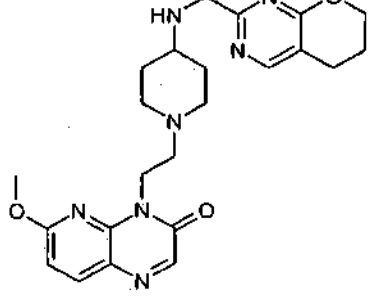
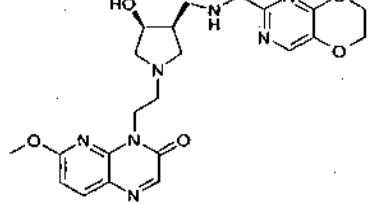
Tabla

Número de ejemplo	Estructura
142	

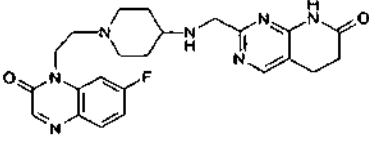
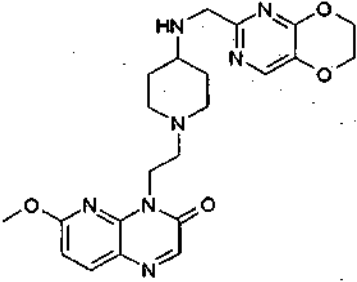
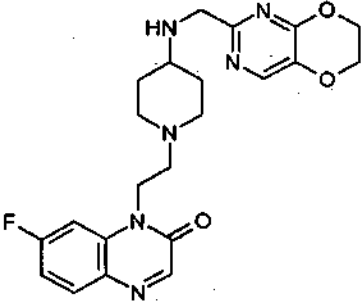
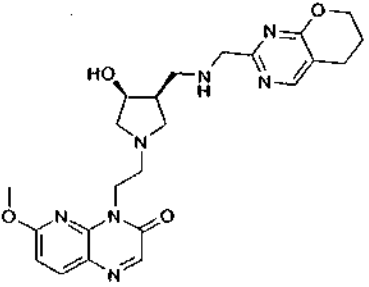
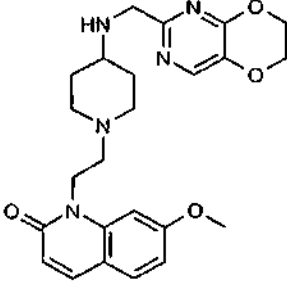
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

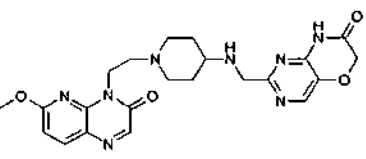
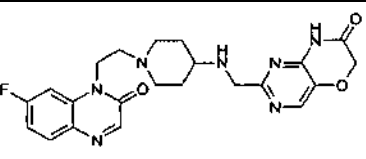
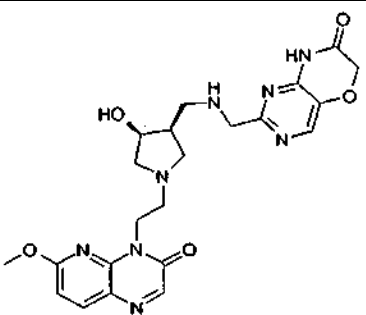
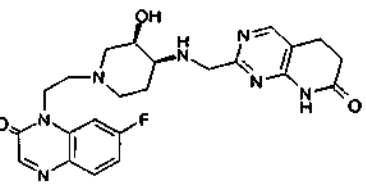
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
152	
153	
154	
262	
267	
275	
277	

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
278	
279	
280	
281	
310	

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
312	
313	
314	
315	

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos.

- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.