(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 692 652**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014 PCT/IB2014/061099**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14178008**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014 E 14726420 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2991992**

(54) Título: **Derivados de quinolona**

(30) Prioridad:

02.05.2013 WO PCT/IB2013/053472

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2018

(73) Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

ENDERLIN-PAPUT, STEPHANIE;
HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
RUEEDI, GEORG y
ZUMBRUNN, CORNELIA

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 692 652 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolona

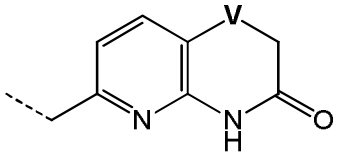
La presente invención se refiere a derivados de quinolona antibacterianos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a los usos de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles que resultan eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo entre otras las bacterias y micobacterias Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias, y en especial bacterias Gram negativas que son resistentes a múltiples fármacos.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolucionaria selectiva sobre los microorganismos para producir los mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico agravan el problema del desarrollo de resistencia mediante la creación de situaciones de crecimiento lento de los microbios patógenos, por ejemplo, en las articulaciones artificiales, y el apoyo a largo plazo de depósitos de acogida, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos.

En entornos hospitalarios, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*, Enterococcus spp., *Enterobacteriacea, Acinetobacter baumanii* y *Pseudomonas aeruginosa*, las principales fuentes de infección, se están convirtiendo en resistentes a múltiples fármacos y, por lo tanto, difíciles, si no es que imposibles de tratar. Este es particularmente el caso de los organismos Gram negativos, donde la situación es cada vez más preocupante ya que no se han aprobado nuevos agentes desde hace décadas y la línea de desarrollo parece vacía.

Por lo tanto, hay una gran necesidad médica de contar con nuevos compuestos antibacterianos dirigidos a las bacterias Gram negativas resistentes, en particular *Klebsiella pneumonia* resistente a las cefalosporinas de tercera generación y carbapenem y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii* resistentes a múltiples fármacos.

Los documentos WO 2004/087145, WO 2006/081289, WO 2008/006648, WO 2010/045987 y WO 2010/084152 describen los compuestos antibacterianos que comprenden el fragmento de piridina bicíclica



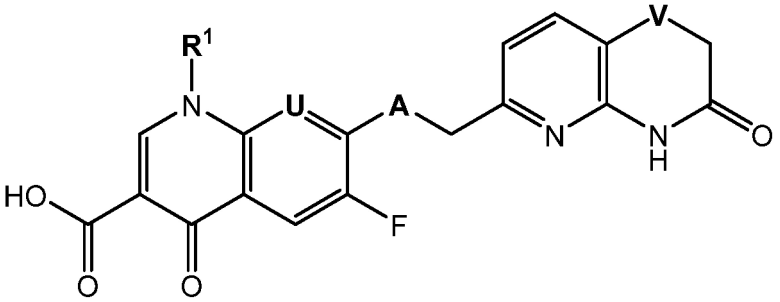
que se une a través de un espaciador a las quinolinas, quinolin-2-onas y sus azaisoésteres.

Varias publicaciones se refieren a los compuestos que albergan un fragmento 7-fluoroquinolona o 7-fluoronaftiridinona (véase, por ejemplo: International Journal of Antimicrobial Agents 2010, 35(4), 405-409; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16(4), 1784-1795; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22(7), 2428-2433; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22(18), 5971-5975; documentos WO 2011/094260; WO 2011/034971; WO 2010/025906; WO 2010/019208; WO 2009/064792; US 8,222,407; US 6,777,420; WO 2002/102792; WO 1996/004286; WO 2013/029548 y WO 2013/142628).

El documento WO 2013/068948 desvela compuestos antibacterianos que comprenden un resto de oxazolidina.

La presente invención proporciona compuestos antibacterianos novedosos que combinan un motivo de quinolona o naftiridona y dicho fragmento de piridina bicíclica.

1) Una primera forma de realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I



I

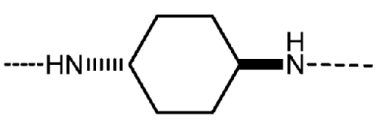
en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_3) (especialmente metilo o etilo), o R^1 representa cicloalquilo (C_3-C_5) (especialmente ciclopropilo) (en el que, en una primera subforma de realización, R^1 representa metilo o etilo, especialmente metilo; y, en una segunda subforma de realización, R^1 representa ciclopropilo);

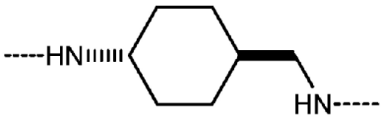
U representa CH o N;

V representa O o S (especialmente S); y

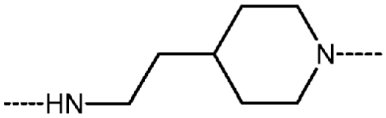
A representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



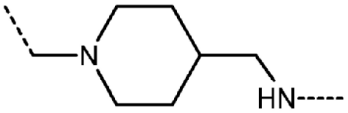
A^{1-1}



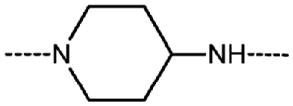
A^{1-2}



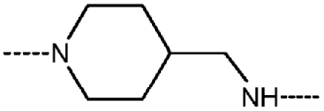
A^2



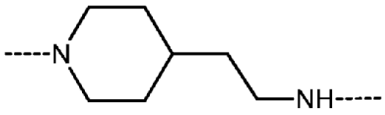
A^3



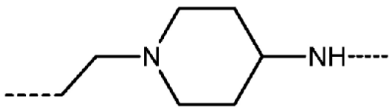
A^{4-1}



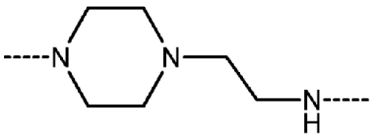
A^{4-2}



A^{4-3}



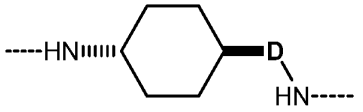
A^5



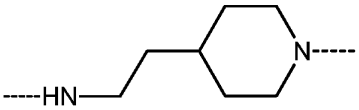
A^6;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

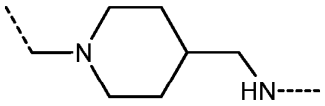
2) Una segunda forma de realización se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1); en la que
R^1 representa metilo o etilo; o R^1 representa ciclopropilo
(especialmente R^1 representa metilo o ciclopropilo)
(en el que, en una primera subforma de realización, 2a), R^1 representa metilo; y
en una segunda subforma de realización, 2b), R^1 representa ciclopropilo);
U representa CH o N;
V representa O o S (especialmente S); y
A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:



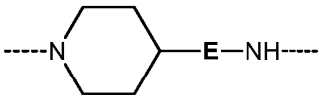
A[1]



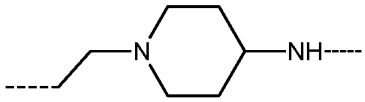
A[2]



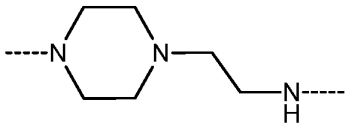
A[3]



A[4]



A[5]



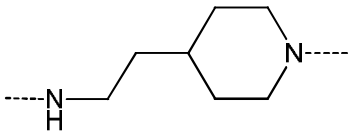
A[6]

en las que

D representa un enlace o CH_2; y

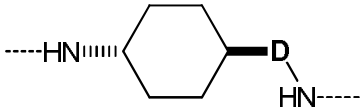
E representa un enlace, CH_2 o CH_2CH_2; (en el que, en una subforma de realización, A se selecciona especialmente de los grupos **A**[1] y/o **A**[4]).

En esta solicitud de patente, los enlaces que se dibujan como líneas de puntos muestran los puntos de unión del radical que se dibuja. En el caso de dos puntos de unión, las moléculas o radicales deben leerse de izquierda a derecha. Por ejemplo, el radical A^2 que aparece dibujado a continuación



significa un grupo 4-(2-amino-etil)-piperidin-1-ilo bivalente, en el que el átomo de nitrógeno terminal izquierdo que porta un átomo de hidrógeno se une a un anillo de naftiridinona/quinolona de los compuestos de la fórmula I, mientras que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina se une al grupo CH_2 que hace la conexión a la fracción 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo / la fracción 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo de los compuestos de la fórmula I.

Para evitar dudas, las fracciones ciclohexan-1,4-diilo cuando se utilizan para el grupo **A**[1]:



se definen teniendo una configuración relativa fija que es *trans* [o (1r,4r)].

En lo sucesivo en el presente documento se representan varias formas de realización de la invención:

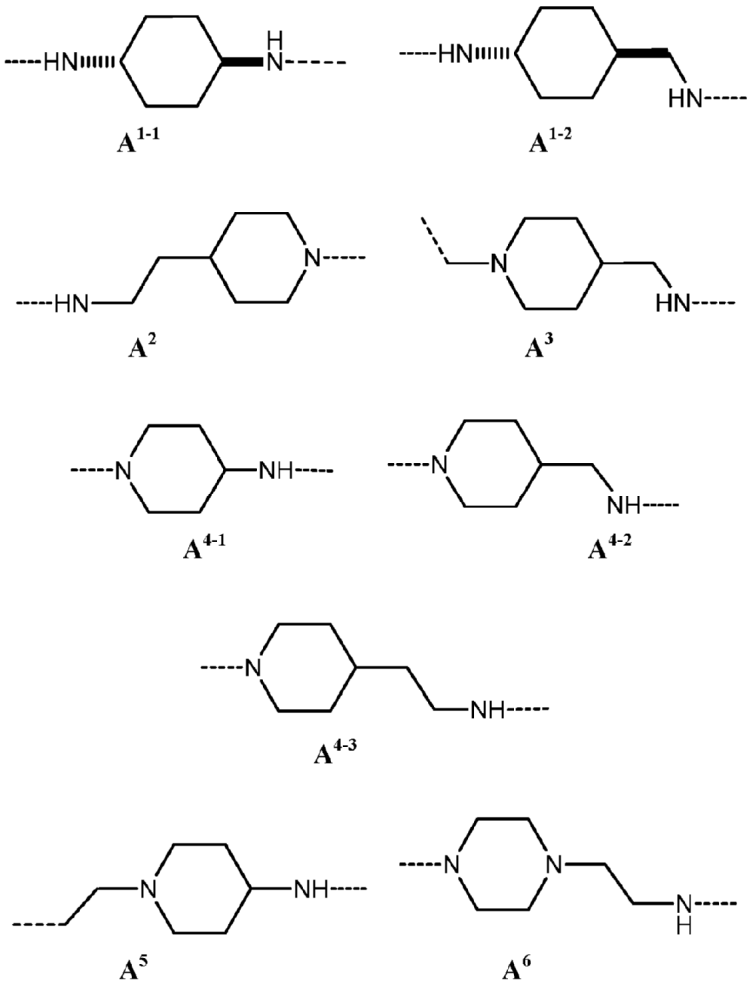
3) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con las formas de realización 1) o 2), en las que V representa S.

4) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con las formas de realización 1) o 2), en las que V representa O.

5) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 4), en las que U representa N.

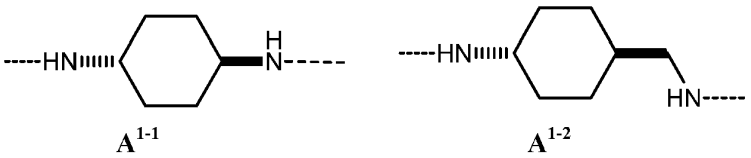
6) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 4), en las que U representa CH.

7) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) o 6), en las que A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:



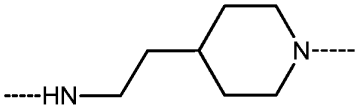
(en las que, en una subforma de realización, A se selecciona particularmente de los grupos **A**[1] y/o **A**[4], especialmente A es **A**[1-2] o **A**[4-3]).

8) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:

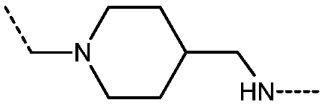


(especialmente, A representa un grupo **A**[1-2]).

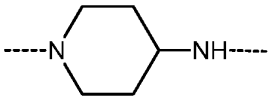
9) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:



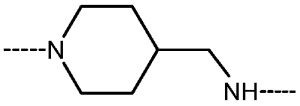
A^2



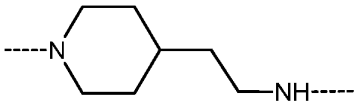
A^3



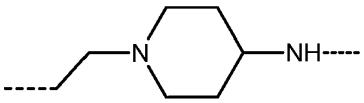
A^{4-1}



A^{4-2}

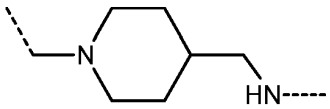


A^{4-3}

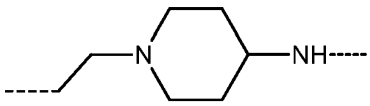


A^5 .

10) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:

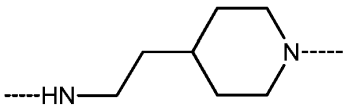


A^3



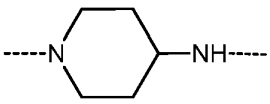
A^5 .

11) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa:

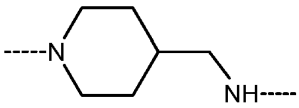


A^2 .

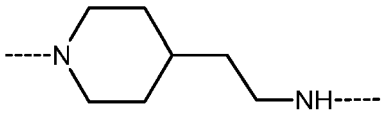
12) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa un grupo que se selecciona de los siguientes grupos:



A^{4-1}



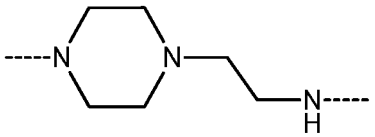
A^{4-2}



$\mathbf{A}^{4\text{-}3}$.

(especialmente, A representa un grupo $\mathbf{A}^{4\text{-}3}$).

13) Una forma de realización adicional se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1) a 6), en las que A representa:



$\mathbf{A}^{6}$.

14) Los compuestos de la fórmula I particulares de acuerdo con la forma de realización 1), se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-etil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{2-[1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-etilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico; y
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

15) Los compuestos particulares adicionales de la fórmula I de acuerdo con la forma de realización 1), se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico; y
ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

16) Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se definen en la forma de realización 1), o a tales compuestos que están limitados además por las características de cualquiera de las formas de realización 2) a 15), bajo la consideración de sus respectivas dependencias; a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al uso de tales compuestos como medicamentos, especialmente

para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana según se describe en la descripción; en particular para la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como infecciones del tracto urinario; infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis); infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales e infecciones del pulmón (incluso aquellas que se presentan en pacientes que padecen fibrosis quística) causadas por bacterias Gram negativas, tales como especialmente *Acinetobacter baumannii, Burkholderia* (por ejemplo, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por lo tanto, especialmente las siguientes formas de realización referidas a los compuestos de la fórmula I son posibles y se tienen como objetivo, y se describen en la presente específicamente en forma individualizada:
1, 2, 3+1, 3+2, 4+1, 4+2, 5+1, 5+2, 5+3+1, 5+3+2, 5+4+1, 5+4+2, 6+1, 6+2, 6+3+1, 6+3+2, 6+4+1, 6+4+2, 7+1, 7+2, 7+3+1, 7+3+2, 7+4+1, 7+4+2, 7+5+1, 7+5+2, 7+5+3+1, 7+5+3+2, 7+5+4+1, 7+5+4+2, 7+6+1, 7+6+2, 7+6+3+1, 7+6+3+2, 7+6+4+1, 7+6+4+2, 8+1, 8+2, 8+3+1, 8+3+2, 8+4+1, 8+4+2, 8+5+1, 8+5+2, 8+5+3+1, 8+5+3+2, 8+5+4+1, 8+5+4+2, 8+6+1, 8+6+2, 8+6+3+1, 8+6+3+2, 8+6+4+1, 8+6+4+2, 9+1, 9+2, 9+3+1, 9+3+2, 9+4+1, 9+4+2, 9+5+1, 9+5+2, 9+5+3+1, 9+5+3+2, 9+5+4+1, 9+5+4+2, 9+6+1, 9+6+2, 9+6+3+1, 9+6+3+2, 9+6+4+1, 9+6+4+2, 10+1, 10+2, 10+3+1, 10+3+2, 10+4+1, 10+4+2, 10+5+1, 10+5+2, 10+5+3+1, 10+5+3+2, 10+5+4+1, 10+5+4+2, 10+6+1, 10+6+2, 10+6+3+1, 10+6+3+2, 10+6+4+1, 10+6+4+2, 11+1, 11+2, 11+3+1, 11+3+2, 11+4+1, 11+4+2, 11+5+1, 11+5+2, 11+5+3+1, 11+5+3+2, 11+5+4+1, 11+5+4+2, 11+6+1, 11+6+2, 11+6+3+1, 11+6+3+2, 11+6+4+1, 11+6+4+2, 12+1, 12+2, 12+3+1, 12+3+2, 12+4+1, 12+4+2, 12+5+1, 12+5+2, 12+5+3+1, 12+5+3+2, 12+5+4+1, 12+5+4+2, 12+6+1, 12+6+2, 12+6+3+1, 12+6+3+2, 12+6+4+1, 12+6+4+2, 13+1, 13+2, 13+3+1, 13+3+2, 13+4+1, 13+4+2, 13+5+1, 13+5+2, 13+5+3+1, 13+5+3+2, 13+5+4+1, 13+5+4+2, 13+6+1, 13+6+2, 13+6+3+1, 13+6+3+2, 13+6+4+1, 13+6+4+2.

En la lista anterior los números se refieren a las formas de realización de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento mientras que "+" indica la dependencia de otra forma de realización. Las formas de realización individuales diferentes están separadas por punto y coma. En otras palabras, "8+3+1", por ejemplo, se refiere a la forma de realización 8) que depende de la forma de realización 3) que depende de la forma de realización 1), es decir, la forma de realización "8+3+1" corresponde a la forma de realización 1) limitada además por las características de las formas de realización 3) y 8).

Las definiciones proporcionadas en el presente documento están destinadas a aplicarse de manera uniforme a los compuestos de fórmula I, como se la ha definido en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16) y, por analogía, en la totalidad de la descripción y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente consignada proporcione una definición más amplia o más estrecha. Es bien sabido que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquier o todos los demás términos que se definen en el presente documento.

El término "alquilo", usado solo o de manera combinada, se refiere a un grupo de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada saturado que contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. El término "alquilo "(C_1-C_x)" (donde x es un número entero) se refiere a un grupo alquilo que contiene entre 1 y x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo y etilo. El más preferido es metilo. Para el sustituyente R^1, el término alquilo (C_1-C_3) de manera notable significa metilo o etilo; se prefiere el metilo.

El término "cicloalquilo" usado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado cíclico que contiene entre tres y siete átomos de carbono. El término "cicloalquilo (C_3-C_x)" (donde x es un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C_3-C_5) contiene entre tres y cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Para el sustituyente R^1, el término cicloalquilo (C_3-C_5) preferentemente significa ciclopropilo.

La expresión "resistente a las quinolonas" o "resistente a la meticilina" asociado a una cepa bacteriana, cuando se utiliza en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual respectivamente la ciprofloxacina o la meticilina tiene una concentración mínima inhibitoria de al menos 16 mg/l (la concentración mínima inhibitoria se mide con el procedimiento estándar que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7ª ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, EE. UU, 2006). La expresión "resistente a múltiples fármacos" asociado a una cepa bacteriana cuando se utiliza en este texto, se refiere a una cepa bacteriana que es resistente a más de tres clases de antibióticos.

Cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I debe entenderse que también es una referencia a las sales, especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto de la invención y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Tales sales incluyen las sales de adición ácida o básica, orgánicas e inorgánicas, en función de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el

compuesto que es objeto de la invención. Para consultar referencias, remitirse, por ejemplo, a "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (editores), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (editores), RSC Publishing, 2012,

Salvo que se emplee en relación a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X y, con preferencia, a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 ºC hasta Y más 10 ºC y, con preferencia, a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 ºC hasta Y más 5 ºC. La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 ºC.

Toda vez que se usa la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, cabe comprender que los puntos de los extremos del intervalo indicado quedan explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperatura está entre los 40 ºC y los 80 ºC, esto significa que los puntos finales 40 ºC y 80 ºC están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

La presente invención también incluye a compuestos isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^{2}H (deuterio) de la fórmula I, de la manera que se definen en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16), que son idénticos a los compuestos de la fórmula I, con la excepción de que uno o más átomos fueron reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^{2}H (deuterio) de la fórmula I y sales de los mismos quedan encuadrados dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^{2}H (deuterio) puede derivar en una mayor estabilidad metabólica, lo cual da como resultado, por ejemplo, una vida media más prolongada in vivo o menores requisitos de dosificación, o bien puede llevar a reducir la inhibición de las enzimas citocromo P450, lo cual da como resultado, por ejemplo, un mejor perfil de seguridad. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I no están marcados de manera isotópica o bien sólo están marcados con uno o más átomos de deuterio. En una subforma de realización, los compuestos de la fórmula I no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos marcados de manera isotópica de la fórmula I pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describen a continuación en el presente documento, pero usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos o materiales de partida adecuados.

Los compuestos de la fórmula I, como se definen en un cualquiera de las formas de realización 1) a 16) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (especialmente por vía oral) o parenteral (incluida la aplicación tópica o la inhalación).

En una forma de realización preferida de la invención, la cantidad administrada de compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16) estará comprendida entre 1 mg y 2000 mg por día, en particular entre 50 mg y 1500 mg por día, más particularmente entre 100 mg y 1000 mg por día, en especial entre 250 mg y 1000 mg por día.

Un aspecto adicional de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16), o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y un material de excipiente/vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de la fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como agente activo, y también puede contener antibióticos adicionales conocidos.

La producción de composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que resulte familiar para cualquier especialista en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), combinando los compuestos de la fórmula I descritos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente mezcladas con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, y si se desea, adyuvantes farmacéuticos de uso habitual.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, es decir, un compuesto de la fórmula I como se define en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16) anteriores, son adecuados para su empleo en forma de compuestos quimioterapéuticos activos en la medicina de seres humanos y veterinaria, al igual que como sustancias para preservar los materiales inorgánicos y orgánicos, en particular todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

El compuesto de la fórmula I, como se define en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16), exhiben actividad antibacteriana, especialmente contra los organismos Gram negativos. Se pueden usar para tratar

infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente seres humanos. Los compuestos también pueden utilizarse para aplicaciones veterinarias, tales como el tratamiento de infecciones en ganado y animales de compañía, como los cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

Los compuestos de la fórmula I, como se definen en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16) son particularmente útiles para tratar una variedad de infecciones bacterianas, especialmente las infecciones mediadas por bacterias Gram negativas. Tales infecciones bacterianas son: neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis), infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de los pacientes con fibrosis quística), endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis, y las infecciones del sistema nervioso central. En una subforma de realización, las infecciones particulares causadas por bacterias Gram negativas se seleccionan de infecciones del tracto urinario; infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis); infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales y las infecciones pulmonares (incluyendo las de los pacientes con fibrosis quística); especialmente seleccionadas de infecciones del tracto urinario; infecciones intraabdominales y las infecciones pulmonares (incluyendo las de los pacientes con fibrosis quística); especialmente de las infecciones del tracto urinario e infecciones intraabdominales.

Los compuestos de fórmula I como definen en una cualquiera de las formas de realización 1) a 16) pueden usarse para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas mediadas por bacterias Gram negativas fermentativas o no fermentativas (especialmente las infecciones bacterianas enumeradas anteriormente mediadas por bacterias Gram negativas), en particular las causadas por bacterias Gram negativas susceptibles y resistentes a múltiples fármacos (MDR). Los ejemplos de tales bacterias Gram negativas incluyen *Acinetobacter spp.*, tales como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter spp.*, tales como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas spp.*, tales como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides spp.*, tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioatamicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella hensenae*, *Bordetella spp.*, tales como *Bordetella pertussis, Borrelia spp.*, tales como *Borrelia Burgdorferi, Brucella spp.*, tales como *Brucella melitensis, Burkholderia spp.,* tales como *Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei, Campylobacter spp.,* tales como *Campylobacter jejuni, Campylobacter fetus* o Campylobacter coli, Cedecea, Chlamydia spp., tales como *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Citrobacter spp.*, tales como *Citrobacter diversus (koseri) o Citrobacter freundii, Coxiella burnetii, Edwardsiella spp.,* tales como *Edwarsiella tarda, Ehrlichia chafeensis, Eikenella corrodens, Enterobacter spp.,* tales como *Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Escherichia coli, Francisella tularensis, Fusobacterium spp., Haemophilus spp.,* tales como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva y negativa) o *Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Kingella kingae, Klebsiella spp.,* tales como *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae* (incluso aquellas que codifican beta-lactamasas de espectro amplio (en lo sucesivo en el presente documento, denominadas "ESBL" por sus siglas en inglés), KPCs, CTX-M, metalo-beta-lactamasas y beta-lactamasas del tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems, beta-lactamas y combinaciones de los inhibidores de beta-lactamas/beta-lactamasa actualmente disponibles), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae, Legionella pneumophila, Mannheimia haemolyticus, Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii, Neisseria spp.*, tales como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis, Pasteurella spp.*, tales como *Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Porphyromonas spp.*, tales como *Porphyromonas asaccharolytica, Prevotella spp.*, tales como Prevotella corporis, Prevotella intermedia o *Prevotella endodontalis, Proteus spp.*, tales como *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens, Porphyromonas asaccharolytica, Plesiomonas shigelloides, Providencia spp.*, tales como *Providencia stuartii, Providencia rettgeri* o *Providencia alcalifaciens, Pseudomonas spp.*, tales como *Pseudomonas aeruginosa* o *Pseudomonas fluorescens, Ricketsia prowazekii, Salmonella spp.*, tales como *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi, Serratia marcescens, Shigella spp.,* tales como *Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei* o *Shigella dysenteriae, Streptobacillus moniliformis, Stenotrophomonas maltophilia, Treponema spp., Vibrio spp.*, tales como *Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio alginolyticus, Yersinia spp.,* tales como *Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis.*

En una forma de realización preferida, los ejemplos de dichas bacterias Gram negativas se seleccionan de *Acinetobacter baumannii, Burkholderia* (*por ejemplo*, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia,* y *Pseudomonas aeruginosa*. En una subforma de realización, las bacterias Gram negativas se seleccionan especialmente de *Citrobacter spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia, y Acinetobacter baumannii.* En una subforma de realización adicional, las bacterias Gram negativas particulares son *Acinetobacter baumannii* y, especialmente, *Klebsiella pneumonia.*

La lista precedente de infecciones y agentes patógenos debe interpretarse meramente como de ejemplos y, de ninguna manera, reviste carácter limitativo.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se denominan en el documento J. P. Sanford y col., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación en el presente documento.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva y en los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
Alloc	aliloxicarbonilo
ac.	acuoso
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
BuLi	*n*-butil litio
Cbz	benciloxicarbonilo
CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
Cipro	ciprofloxacina
Cy	ciclohexilo
DAD	detector de red de diodos
dba	dibencilidenoacetona
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
IEN	ionización por electropulverización
Et	etilo
EtOH	etanol
Hept	heptano
Hex	hexano
HexLi	n-hexil litio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HV	condiciones de alto vacío
CL	cromatografía líquida
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EM	espectroscopia de masas
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
NMP	N-metil 2-pirrolidona
org.	orgánico/a
PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)
Ph	fenilo
Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado/a
SK-CC01-A	complejo de 2′-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) cloruro de dinorbornilfosfina
S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxibifenilo
tBu	*terc*-butilo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa delgada
t_R	tiempo de retención
UV	ultravioleta

Técnicas generales de reacción

Técnica general de reacción 1 (hidrólisis de ésteres en ácidos carboxílicos):

Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se realiza generalmente por tratamiento con un hidróxido alcalino, tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla de dioxano-agua o agua-THF a una temperatura de entre 0 ºC y 80 ºC. Cuando la cadena lateral del éster es *terc*-butilo, la hidrólisis también se puede realizar en TFA

puro o TFA diluido o HCl en un disolvente orgánico tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en presencia de tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de un depurador del catión de alilo, tales como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0 ºC y 50 ºC en un disolvente tal como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o EA. Las estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácido y los procedimientos generales para retirarlos se han descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed.; 1999, 369-441; T. W. Greene, P. G. M. Wuts; (publicado por John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N. Y.).

Técnica general de reacción 2 (aminación reductora):

La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se lleva a cabo en un sistema disolvente que permite la retirada del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo del disolvente-agua o en presencia de agentes de secado tales como tamices moleculares, $MgSO_4$ o Na_2SO_4). Tal disolvente es típicamente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes tales como DCE/MeOH. La reacción puede ser catalizada por trazas de ácido (por lo general AcOH). La imina intermedia se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o NaBH $(OAc)_3$ o a través de hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -10 ºC y 110 ºC, preferentemente entre 0 ºC y 60 ºC. La reacción puede también llevarse a cabo en un solo recipiente. También se puede realizar en disolventes próticos, tales como MeOH o agua en presencia de un complejo de borano-picolina (Sato y col., *Tetrahedron* (2004), 60, 7899-7906).

Técnica general de reacción 3 (sustitución de 7-cloro-naftiridin-4-ona y 7-cloro-quinolona):

El derivado de amina se hace reaccionar con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico en la presencia de una base orgánica, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente, tal como THF, DMF, MeCN o NMP entre 0 ºC y 120 ºC durante 3 a 24 h.

El derivado de amina se hace reaccionar con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxoquinolin-3-carboxílico de la manera en que se indicó anteriormente o, como alternativa, la quinolona puede ser activada transitoriamente como su alquilo, bencilo, alilo o éster boronato (por ejemplo, el ácido carboxílico se transforma en COOB $(OAc)_2$). En el caso particular en el que se usa un éster de boronato, la reacción es seguida por un tratamiento con una solución acuosa de ácido inorgánico tal como HCl antes de la purificación; de lo contrario, el éster se desprotege con el empleo de la técnica general de reacción 1, Se pueden consultar mayores detalles en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations;* 2ª Edición, R. C. Larock, Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, 1999, Sección "Amines", pág. 779,

Técnica general de reacción 4 (acoplamiento de Suzuki):

El haluro aromático (típicamente un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico que se requiere o con su éster de boronato equivalente (por ejemplo, pinacol éster) en la presencia de un catalizador de paladio y una base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, tBuONa o tBuOK a una temperatura de entre 20 y 120 ºC en un disolvente, tal como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, usualmente en la presencia de agua (entre 20 y 50 %). Los ejemplos típicos de catalizadores de paladio son los complejos de triarilfosfina paladio, tales como $Pd(PPh_3)_4$. Estos catalizadores también se pueden preparar *in situ* a partir de una fuente de paladio común, tal como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$ y un ligando, tal como trialquilfosfinas (por ejemplo, PCy_3 o $P(tBu)_3$), dialquilfosfinobifenilos (por ejemplo, S-Phos) o ferrocenilfosfinas (por ejemplo, Q-Phos). Como alternativa, se puede usar un precatalizador que se comercializa en el mercado basado en paladaciclo (por ejemplo SK-CC01-A) o complejos de carbeno *N*-heterocíclico (por ejemplo, PEPPSI™-IPr). La reacción también se puede llevar a cabo con el empleo del triflato aromático correspondiente. Otras variaciones de la reacción se describen en *Chem. Rev*. (1995), 95, 2457-2483, *Synthesis* (2004), 2419−2440, *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 17-24 y 97-111, *Acc. Chem. Res*. (2008), 41, 1555-1564, y en las referencias que se citan en la presente.

Técnica general de reacción 5 (desprotección de amina):

El grupo protector Cbz se retira por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, Pd/C o Pd (OH_2/C). El grupo Boc se retira en condiciones ácidas, tal como HCl en un disolvente orgánico, tal como MeOH o dioxano, o TFA puro o diluido en un disolvente, tal como DCM. El grupo Alloc se retira en la presencia de tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0) en presencia de un depurador del catión de alilo tal como morfolina, dimedona o hidruro de tributilestaño entre 0 ºC y 50 ºC en un disolvente tal como THF. Otros procedimientos generales para retirar los grupos protectores amina se describieron en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 494--653; T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N. Y.).

Técnica general de reacción 6 (azida en amina):

Las azidas se hidrogenan en un catalizador de metales nobles, tal como Pd/C en un disolvente, tal como MeOH o EA. Como alternativa, la reducción puede llevarse a cabo con el empleo de PPh_3 en presencia de agua, tal como se describe en *J. Med. Chem.* (1993), 36, 2558-68.

Procedimientos generales de preparación:

Preparación de los compuestos de la fórmula I:

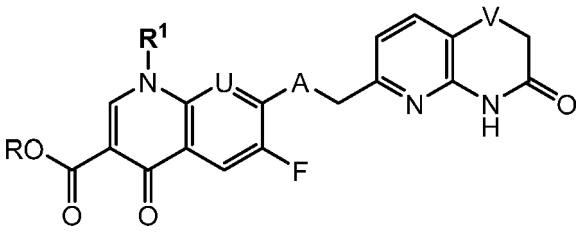
Los compuestos de la fórmula I se pueden fabricar mediante los procedimientos indicados a continuación, mediante los procedimientos indicados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes específicos que se utilicen, pero tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante los procedimientos de optimización de rutina.

Las secciones que se presentan a continuación en el presente documento describen los procedimientos generales para preparar los compuestos de la fórmula I. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R^1, U, V y A (incluso, por ejemplo A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, D y E) son tal como se los define respecto de la fórmula I. Los grupos -G-NH- correspondientes a los grupos A^1, A^3, A^4, A^5 y/o A^6 significan que el grupo G representa el grupo A^1, A^3, A^4, A^5 y/o A^6 tal como se definió, pero que carece del grupo terminal derecho -NH-. Del mismo modo, los grupos-NH-Y- correspondientes a los grupos de la fórmula A^1 y/o A^2 significa que el grupo Y representa el grupo A^1 o A^2 como se define pero que carecen del grupo terminal izquierdo -NH-.

Los procedimientos de síntesis generales utilizados en varias ocasiones a lo largo del texto a continuación se refieren a -y se describen en- la sección anterior titulada "técnicas generales de reacción". En algunos casos, ciertos grupos genéricos podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los procedimientos y esquemas que siguen y así requerirá el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse mediante:

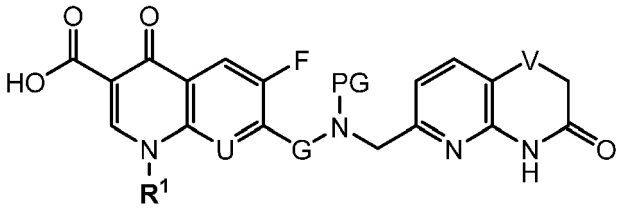
a) la desprotección de un compuesto de estructura II



II

en la que R representa alquilo, alilo o bencilo, usando la técnica general de reacción 1,

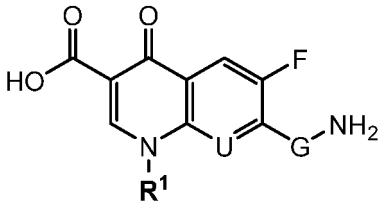
b) la desprotección de un compuesto de estructura III



III

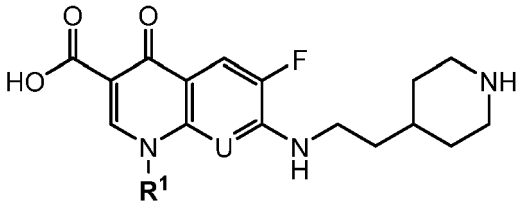
en la que -G-N(PG)- corresponde al grupo A, como por ejemplo A^6 (en cuyo caso el átomo de nitrógeno que está protegido con el grupo PG es el átomo de nitrógeno terminal presente en el grupo $-CH_2CH_2NH-$ de A^6) y PG representa un grupo protector amina tal como Boc, Alloc o Cbz usando la técnica general de reacción 5,

c) hacer reaccionar un compuesto de estructura IVa



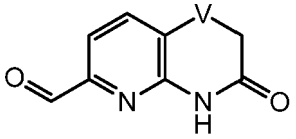
IVa

en la que -G-NH- corresponde a los grupos A^1, A^3, A^4, A^5 o A^6, o un compuesto de la estructura IVb



IVb

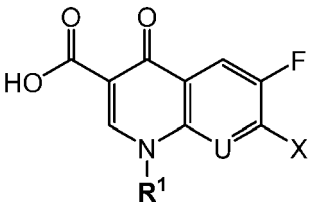
con el compuesto de la estructura V



V

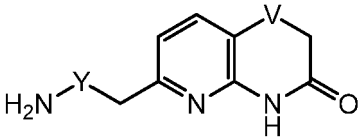
usando la técnica general de reacción 2,

d) hacer reaccionar el compuesto de estructura VI



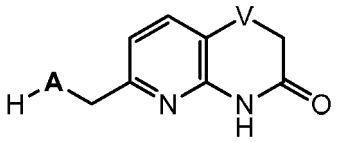
VI

en la que X representa un halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, con ya sea un compuesto de la estructura VIIa



VIIa

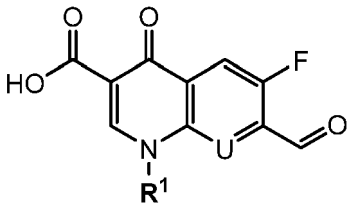
en la que el grupo -NH-Y- corresponde a los grupos A^1 o A^2, o con un compuesto de estructura VIIb



VIIb

en la que el grupo A representa los grupos A^4 o A^6 usando la técnica general de reacción 3,

e) hacer reaccionar un compuesto de estructura VIII



VIII

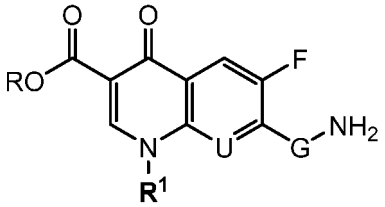
con un compuesto de estructura VIIa, usando la técnica general de reacción 2.

Preparación de los intermedios de síntesis:

Compuestos de estructura II:

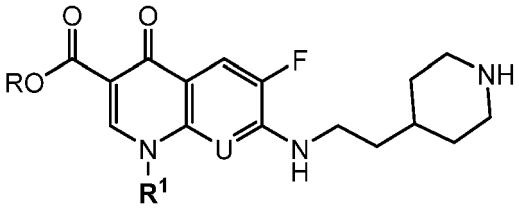
Los compuestos de estructura II se pueden obtener a través de:

aa) hacer reaccionar un compuesto de estructura IXa



IXa

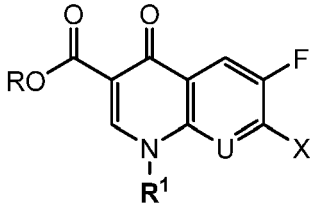
en la que -G-NH- corresponde a los grupos A^1, A^3, A^4, A^5 o A^6, y R representa alquilo, alilo o bencilo, o un compuesto de estructura IXb



IXb

con un compuesto de estructura V, con usando la técnica general de reacción 2,

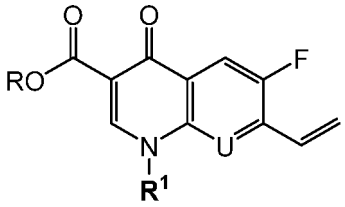
bb) hacer reaccionar un compuesto de estructura X



X

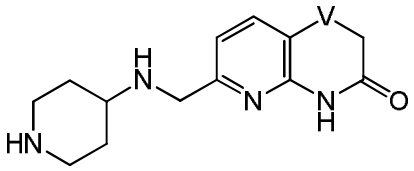
en la que X representa halógeno, tal como bromo o cloro y R representa alquilo, alilo o bencilo, ya sea con un compuesto de estructura VIIa o VIIb usando la técnica general de reacción 3,

cc) hacer reaccionar un compuesto de estructura XI



XI

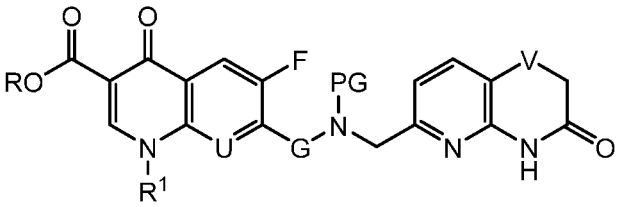
en la que R representa alquilo, alilo o bencilo, con un compuesto de estructura VIIb, en la que A representa A^4 y E representa un enlace,



VIIb (en la que A = A^4; E = enlace)

en la presencia de 1,1,3,3-tetrametilguanidina.

dd) desproteger la función éster en un compuesto de estructura XII

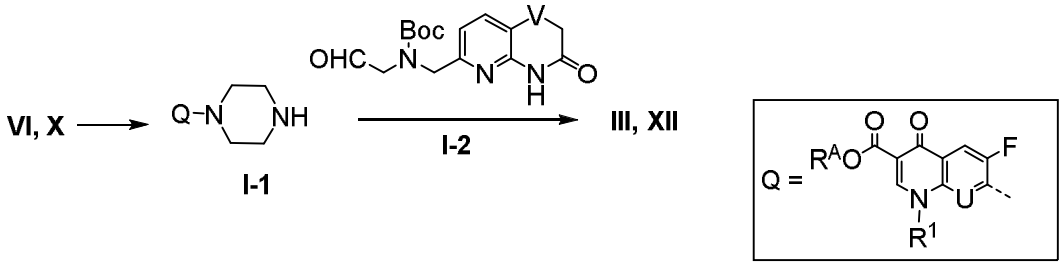


XII

en la que -G-N(PG)- corresponde al grupo A, como por ejemplo el grupo A^6 (en cuyo caso el átomo de nitrógeno que está protegido con el grupo PG es el átomo de nitrógeno terminal presente en el grupo $-CH_2CH_2NH-$), PG representa un grupo protector amina tal como Boc, Alloc o Cbz y R representa alquilo, alilo o bencilo usando la técnica general de reacción 1 que resulte apropiada.

Compuestos de estructuras III y XII:

Los compuestos de estructuras III y XII pueden prepararse como se describe en el esquema 1 a continuación.



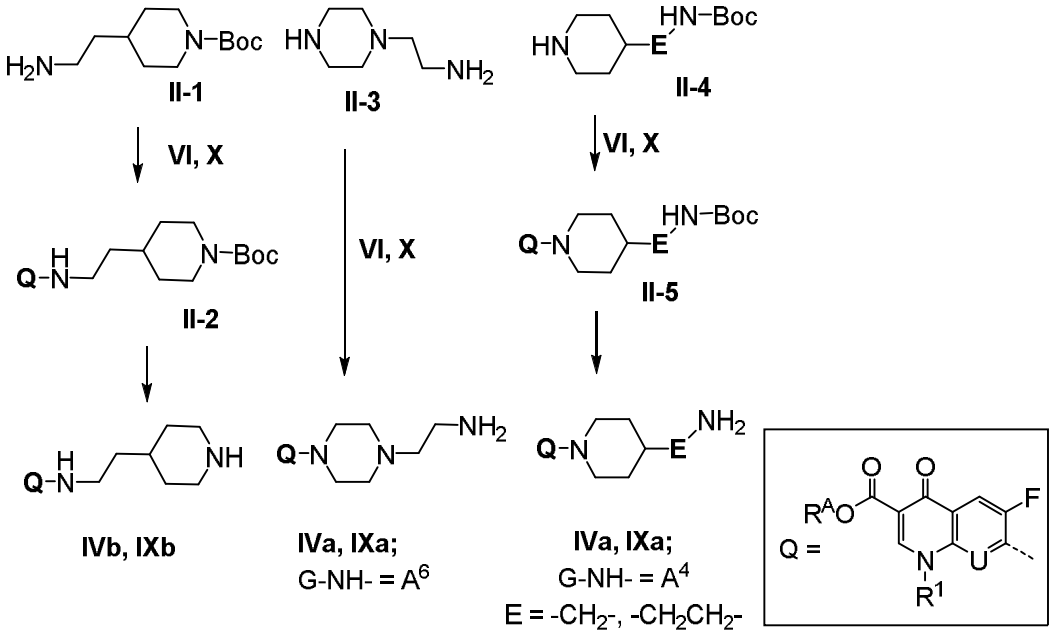
Esquema 1

En el esquema 1, R^A representa hidrógeno, alquilo, alilo o bencilo.

Los compuestos de estructuras VI o X se pueden hacer reaccionar con piperazina proporcionando los intermedios que tienen la estructura I-1 que pueden hacerse reaccionar adicionalmente con los compuestos de la estructura I-2 usando la técnica general de reacción 2, Alternativamente, los compuestos de la estructura III se pueden obtener a partir de los compuestos de la estructura XII usando la técnica general de reacción 1,

Compuestos de las estructuras IVa, IVb, IXa, IXb, VIII y XI:

Los compuestos de las estructuras IVa y IXa en las que -G-NH- corresponde a A^4 o A^6, y los compuestos de las estructuras IVb y IXb se pueden preparar como se describe en el esquema 2 a continuación.

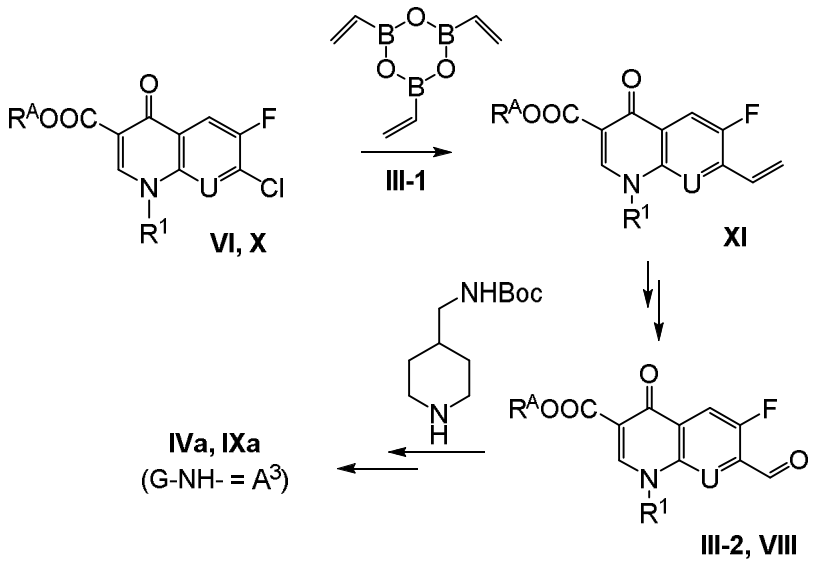


Esquema 2

En el esquema 2, R^A representa hidrógeno, alquilo, alilo o bencilo.

Los derivados de amino de las estructuras II-1, II-3 y II-4 pueden hacerse reaccionar con los derivados de quinolona o naftiridinona de las estructuras VI o X, usando la técnica general de reacción 3, que proporciona después de la escisión opcional del grupo protector Boc usando la técnica general de reacción 5, los correspondientes derivados de estructuras IVa y IXa en las que -G-NH- corresponde a A^4 o A^6 y los compuestos de las estructuras IVb y IXb.

Los compuestos de las estructuras IVa y IXa, en las que -G-NH representa el grupo A^3 y los compuestos de las estructuras VIII y XI se pueden preparar como se describe en el esquema 3 a continuación.



Esquema 3

En el esquema 3, R^A representa hidrógeno, alquilo, alilo o bencilo.

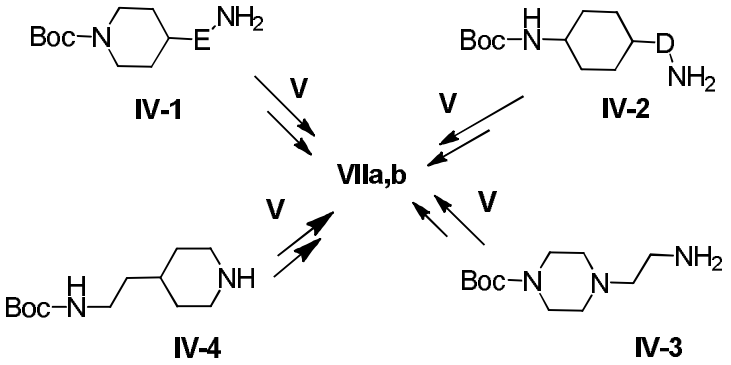
Los derivados de quinolonas o de naftiridinona de las estructuras VI o X se pueden hacer reaccionar con anhídrido borónico de vinilo III-1 (que forma un complejo con piridina) usando la técnica general de reacción 4, para proporcionar los derivados de la estructura XI, que se pueden transformar consecutivamente en sus correspondientes homólogos de 1,2-diol, por ejemplo, a través de la 1,2-dihidroxilación catalizada con osmio y los aldehídos correspondientes de las estructuras III-2 (RA = alquilo, alilo o bencilo) o VIII (RA = hidrógeno), por ejemplo, a través de la escisión de $NaIO_4$, Los aldehídos de la estructura III-2 se pueden hacer reaccionar con carbamato de tBu-N-(4-piperidinilmetilo) usando la técnica general de reacción 2 seguido por la retirada del grupo protector Boc usando la técnica general de reacción 5, para proporcionar los compuestos de las estructuras IVa y IXa, en las que -G-NH- corresponde al grupo A^3,

Compuestos de estructuras V, VI y X

Los compuestos de estructura V se preparan de acuerdo con el documento WO 2002/056882. Los compuestos de estructuras VI y X están disponibles en el mercado o se pueden preparar de manera análoga al documento EP 187376,

Compuestos de estructuras VIIa y VIIb:

Los compuestos de estructura VIIa en la que el grupo -HN-Y- corresponde a los grupos A^1 o A^2, o los compuestos de la estructura VIIb en la que A representa A^4 o A^6, se pueden preparar como se describe en el esquema 4 a continuación.

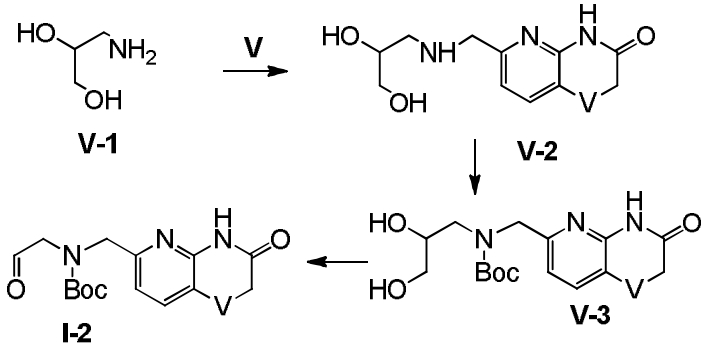


Esquema 4

Los derivados de aminoácidos de las estructuras IV-1, IV-2, IV-3 y IV-4 se pueden hacer reaccionar posteriormente con los derivados de aldehído de la estructura V usando la técnica general de reacción 2 y desprotegerse usando la técnica general de reacción 5, para proporcionar los derivados de la estructura VIIa en la que -G-NH- corresponde a los grupos A^1 o A^2, o los derivados de la estructura VIIb en la que A representa A^4 o A^6,

Intermedios para la síntesis de los compuestos III, IVa-b, IXa-b, VIIa-b, VIII, XI y XII

Los compuestos de la estructura I-2 se pueden preparar como se describe en el esquema 5 a continuación.



Esquema 5

El 3-aminopropano-1,2-diol se puede hacer reaccionar con los derivados de la estructura V usando la técnica general de reacción 2, lo cual proporciona los derivados de diol de la estructura V-2 que se pueden hacer reaccionar adicionalmente con $(Boc)_2O$ en presencia de una base, tal como $NaHCO_3$ o DMAP. Los derivados resultantes de la estructura V-3 se pueden hacer reaccionar con $NaIO_4$, para proporcionar los derivados de la estructura 1-2,

Parte experimental

Todas las temperaturas se indican en ºC. Todas las temperaturas se indican en ºC. Salvo que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo a ta.

Las caracterizaciones por TLC analítica se realizaron con placas de 0,2 mm: Merck, en gel de sílice 60 F_{254}, La elución se realizó con EA, Hept, DCM, MeOH o mezclas de ellos. La detección se realizó con UV, con o sin solución de $KMnO_4$ (3 g), K_2CO_3 (20 g), 5 % de NaOH (3 ml) y H_2O (300 ml) con posterior calentamiento.

Las CC se realizaron con el empleo de gel de sílice Brunschwig 60A (0,032-0,63 mm); la elución se llevó a cabo con EA, Hept, DCM, MeOH o mezclas de ellos. En los casos en que los compuestos contuvieron una función ácida, se agregó AcOH al 1 % a los eluyentes. El NH_4OH que se utilizó para la CC es ac. al 25 %.

Los compuestos se caracterizaron por RMN ^1H (300 MHz) (Varian Oxford); o por RMN ^1H (400 MHz) (Bruker Avance 400). Los cambios químicos δ se expresan en ppm respecto del disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, p = penteto, hex = sexteto, hep = septeto, m = múltiplete; a. = amplio; las constantes de acoplamiento J se consignan en Hz. Como alternativa, los compuestos se caracterizaron por CL-EM (Sciex API 2000 con bomba binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrupolo Agilent EM 6140 con bomba binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F254); o por el punto de fusión.

Los datos analíticos de CL-EM se han obtenido utilizando las siguientes condiciones respectivas:

- Datos de MS1:
  - Columna: Zorbax SB-Aq, 3,5 μm; 4,6 x 50 mm;
  - Volumen de inyección: 1 µl;
  - Temperatura del horno de la columna: 40 ºC;
  - Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
  - Modo de ionización EM: IEN+:
  - Eluyentes: A: H_2O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
  - Caudal: 4,5 ml/min;
  - Gradiente: B al 5 % hasta B al 95 % (0,0 min – 1,0 min), B al 95 % (1,0 min – 1,45 min).
- Datos de MS2:
  - Columna: Zorbax Extend C18; 5 μm; 4,6 x 50 mm;
  - Volumen de inyección: 5 µl;
  - Temperatura del horno de la columna: 40 ºC;
  - Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
  - Modo de ionización EM: IEN-;
  - Eluyentes: A: H_2O + NH_3 al 0,04 %; y B: MeCN;
  - Caudal: 4,5 ml/min;

- Gradiente: B al 5 % a B al 95 % (0,0 min – 0,75 min), B al 95 % (0,75 min – 1,45 min).

Las purificaciones por HPLC prep. se realizaron en un sistema de HPLC Gilson, equipado con un muestreador automático Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema detector Dionex MSQ Plus y un detector de rayos UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), con el empleo de las siguientes condiciones respectivas:

- Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30 x 75 mm;
- Caudal: 75 ml/min;
- Eluyentes: A: H_2O + 0,5 % NH_4OH; B: MeCN
- Gradiente: 90 % A a 5 % A (0,0 min – 3,5 min), 5 % A (3,5 min – 5 min).

PREPARACIONES:

Preparación A: ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A.i. clorhidrato de *trans-4-(azidometil)ciclohexanamina*

Una solución del éster *terc*-butílico del ácido N-[(trans)-4-(azidometil)ciclohexil]-carbámico (305 mg; n.º de CAS 956352-36-6; preparado de acuerdo al documento WO 2007/125952) en dioxano (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,2 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter seco, para proporcionar 212 mg (93 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 196,40 [M+MeCN+H^+]; t_R = 0,40 min.

A.ii. ácido trans-7-(4-azidometil-ciclohexilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (311 mg; n.º de CAS 100361-18-0; de grado comercial) y el intermedio A.i (210 mg) en MeCN (7 ml) se trató con DIPEA (0,58 ml) y se calentó a una temperatura de 70 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el sólido se recogió por filtración proporcionando 365 mg (83 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo.
MS1 (IEN, m/z): 402,19 [M+H^+]; t_R = 0,95 min.

A.iii. ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión del intermedio A.ii (360 mg) en THF (5 ml) se trató con PPh_3 (260 mg) y agua (0,32 ml) y se continuó agitando a una temperatura de 50 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó en EA. El sólido que se obtuvo se filtró y se lavó con EA/MeOH, para proporcionar 365 mg (100 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 375,17 [M+H^+]; t_R = 0,58 min.

Preparación B: diclorhidrato de trans-6-(((4-aminociclohexil)amino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:

B.i. éster *terc*-butílico del ácido *trans-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-carbámico:*

Una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido N-(trans-4-aminociclohexil)-carbámico (214 mg; n.º de CAS 177906-48-8; grado comercial) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (225 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo al documento WO 2002056882) en DCM/MeOH (6:1; 3,5 ml) se trató con $NaHB(OAc)_3$ (633 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (9:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron por CC (DCM/MeOH 19:1 a 9:1 + NH_4OH al 0,5 %) para proporcionar 283 mg (72 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 393,35 [M+H^+]; t_R = 0,65 min.

B.ii. diclorhidrato de trans-6-(((4-aminociclohexil)amino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:

A partir del intermedio B.i (279 mg) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (258 mg; 100 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 293,28 [M+H^+]; t_R = 0,60 min.

Preparación C: 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-vinil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bencilo:

***C.i. 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bencilo**:*

Una suspensión de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (2,83 g; grado comercial) en DMF (20 ml) se trató con bromuro de bencilo (1,31 ml) y K_2CO_3 (2,07 g) y se calentó a una temperatura de 65 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido que se obtuvo se retiró por filtración, se lavó con agua y EA, proporcionando después del secado 2,60 g (70 % de rendimiento) de un sólido

incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 373,27 [M+H$^+$]; t_R = 0,91 min.

C.ii. 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-vinil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de bencilo:

Una mezcla del intermedio C.i. (969 mg), complejo de de piridina anhídrido vinilborónico (313 mg), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (150 mg) y K_2CO_3 (431 mg) en H_2O (5 ml) y dioxano (13 ml) se desgasificó con argón y se calentó a una temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se repartió entre agua y EA/MeOH 9:1 y el sólido se retiró por filtración. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EA/MeOH 9:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante CC (Hept/EA) para proporcionar 120 mg (13 % de rendimiento) de material impuro que se usó en el estado en que se encontraba.
MS1 (IEN, m/z): 365,32 [M+H$^+$]; t_R = 0,93 min.

Preparación D: 6-((piperidin-4-ilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:

D.i. 6 4-(((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

A partir de 4-amino-1-Boc-piperidina (401 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (450 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo al documento WO 2002/056882) y con un procedimiento análogo a la preparación B etapa B.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (950 mg; rendimiento cuantitativo).
MS1 (IEN, m/z): 379,36 [M+H$^+$]; t_R = 0,59 min.

D.ii. diclorhidrato de *6-((piperidin-4-ilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:*

A partir del intermedio D.i (757 mg) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (946 mg; rendimiento cuantitativo).
MS1 (IEN, m/z): 279,32 [M+H$^+$]; t_R = 0,30 min.

Preparación E: ácido 7-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

A partir de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (424 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y 1-piperazinaetanamina (194 mg; n.º de CAS 140-31-8; grado comercial) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (655 mg; 100 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 376,13 [M-H$^+$]; t_R = 0,48 min.

Preparación F: clorhidrato del ácido 7-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

F.i. ácido 7-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico*:*

A partir de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (565 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y éster *terc*-butílico del ácido N-[2-(4-piperidinil)etil]-carbámico (194 mg; n.º de CAS 165528-81-4; grado comercial) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (664 mg; 70 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 279,32 [M+H$^+$]; t_R = 0,30 min.

F.ii. clorhidrato del ácido 7-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio F.i (650 mg) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (571 mg; 100 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 375,18 [M+H$^+$]; t_R = 0,60 min.

Preparación G: clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-((2-(piperidin-4-il)etil)amino)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

G.i. ácido 7-((2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)amino)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

A partir de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (311 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-aminoetil)-1-piperidinacarboxílico (194 mg; n.º de CAS 146093-46-1; grado comercial) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (240 mg; 46 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 475,27 [M+H$^+$]; t_R = 0,95 min.

G.ii. clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-((2-(piperidin-4-il)etil)amino)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio G.i (237 mg) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (235 mg; 100 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 375,17 [$M+H^+$]; t_R = 0,57 min.

Preparación H: clorhidrato de 6-(((piperidin-4-ilmetil)amino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:

H.i. 4-((((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

A partir de 1-Boc-(4-aminometil)piperidina (214 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (225 mg; n.º de CAS 443956-16-9; que se preparó de acuerdo con el documento WO 2002/056882) y con un procedimiento análogo a la preparación B, etapa B.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (387 mg; 98 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 393,34 [$M+H^+$]; t_R = 0,62 min.

H.ii. clorhidrato de 6-(((piperidin-4-ilmetil)amino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3(4H)-ona:

A partir del intermedio H.i (381 mg) y con un procedimiento análogo a la preparación A, etapa A.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (395 mg; rendimiento cuantitativo).
MS1 (IEN, m/z): 293,29 [$M+H^+$]; t_R = 0,35 min.

Preparación I: clorhidrato del ácido 7-((4-(aminometil)piperidin-1-il)metil)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico:

I.i. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-vinil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

A partir de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (4,23 g; grado comercial) y complejo de piridina anhídrido vinilborónico (1,80 g; de grado comercial) y con un procedimiento análogo a la preparación C, etapa C.ii, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (1,99 g; material en bruto; 50 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO d-6) δ: 8,81 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,18 (ddd, J_1 = 17,1 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 1,6 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J_1 = 17,1 Hz, J_2 = 1,9 Hz, 1 H), 5,97 (dd, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 1,9 Hz, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 1,20 (m, 4 H).

I.ii. ácido 1-ciclopropil-7-(1,2-dihidroxietil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Una solución del intermedio I.i (1,67 g) en DCM/H_2O (3:1; 61 ml) se trató con NMO (989 mg) y K_2OsO_4. $2H_2O$ (22,5 mg) y se agitó vigorosamente a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM/MeOH (9:1). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con DCM/MeOH (9:1) y las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con EA/éter, se filtró, se lavó con EA/éter y se secó en HV proporcionando 1,53 g (81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis.
MS1 (IEN, m/z): 309,09 [$M+H^+$]; t_R = 0,53 min.

I.iii. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-formil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión del intermedio I.ii (1,54 g) en acetona (30 ml) se trató con una solución de $NaIO_4$ (2,46 g) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM/MeOH (9:1) y agua. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EA/éter, se filtró, se lavó con EA/éter y se secó en HV proporcionando 270 mg (20 % de rendimiento) de un sólido de color amarillento.
MS1 (IEN, m/z): 295,08 [$M+H_2O+H^+$]; t_R = 0,53 min.

I.iv. ácido 7-((4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

A partir del intermedio I.iii (230 mg) y N-(4-piperidinilmetil)carbamato de *terc*-butilo (107 mg; grado comercial) y con un procedimiento análogo a la preparación B, etapa B.i, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color gris (60 mg; 25 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 475,29 [$M+H^+$]; t_R = 0,54 min.

I.v. clorhidrato del ácido 7-((4-(aminometil)piperidin-1-il)metil)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Una solución del intermedio I.iv (57 mg) en dioxano (0,6 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,12 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante 24 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y DCM y se secó en HV, para

proporcionar 47 mg (99 % de rendimiento) de un sólido de color gris.
MS1 (IEN, m/z): 375,14 [M+H$^+$]; t_R = 0,38 min

Preparación J: ((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil)(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo:

J.i.* éster *terc*-butílico del ácido *rac-(2,3-dihidroxi-propil)-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-carbámico

Una mezcla de 3-amino-1,2-propanodiol (0,24 ml) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (583 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo con el documento WO 2002/056882) en DCM/EtOH (1:1; 20 ml) se trató con AcOH (3 gotas) y se agitó a ta durante 5 h. Se agregó $NaBH_4$ (113 mg) a 0 ºC y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con el agregado por goteo de HCl 1 N, después se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat., se trató con BOC_2O (1,31 g) y se agitó adicionalmente a ta durante 2 días. La mezcla se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante CC (EA a EA/MeOH 9:1), para proporcionar 1,37 g (rendimiento cuantitativo) de una espuma de color amarillento.
MS1 (IEN, m/z): 370,07 [M+H$^+$]; t_R = 0,64 min.

J.ii. ((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil)(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

Una solución del intermedio J.i (1,11 g) en acetona (12 ml) se trató por goteo con una solución de $NaIO_4$ (802 mg) en agua (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. El sólido se filtró y se lavó con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera diluida, se secó en $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida, para proporcionar 730 mg (72 % de rendimiento) de una espuma amarilla, la cual se utilizó directamente en la etapa siguiente.
MS1 (IEN, m/z): 282,00 [M+H$^+$]; t_R = 0,64-0,75 min (amplio).

Preparación K: trans-4-azidometil-ciclohexilamina

K.i. (trans-4-(azidometil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Se agregó azida sódica (1,64 g) a una solución del éster *terc*-butílico del ácido N-[trans-4-[[(metilsulfonil)oxi]metil]ciclohexil]-carbámico (7,1 g, n.º de CAS 683269-95-6; preparado de acuerdo con el documento WO 2012/101013) en DMF (80 ml). La suspensión se agitó a 55 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y se diluyó con agua y EA. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA) para proporcionar el compuesto del título (4,15 g; 71 %) en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,32-4,48 (m, 1H), 3,24-3,44 (m, 1H), 3,12 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,97-1,17 (m, 4H).

K.ii. trans 4-Azidometil-ciclohexilamina

A una solución de la preparación K.i (4,1 g) en dioxano (81 ml) se le agregó por goteo HCl 4 M en dioxano (31 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM/MeOH (9:1). Las dos fases se separaron. La fase orgánica se desechó. La capa acuosa se basificó con NH_4OH a pH ~9 y se lavó 3 veces con DCM/MeOH (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,82 g; 73 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo que se usó tal como se encontraba.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) *δ*: 3,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,50-2,68 (m, 1H), 1,69-1,96 (m, 4H), 1,38-1,60 (m, 1H), 0,92-1,19 (m, 4H).

Preparación L: ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

L.i. ácido trans-7-(4-azidometil-ciclohexilamino)-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (513 mg; n.º de CAS 1279121-43-5 preparado de acuerdo con el documento WO 2011/037433) y el producto de la preparación K (308 mg) y DIPEA (0,72 ml) en MeCN (10 ml) se calentó a 70 ºC durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con MeCN. El licor madre se evaporó a presión reducida, el residuo se agitó con MeCN/éter/MeOH y el sólido se recogió por filtración. Los dos cultivos se combinaron y se secaron a presión reducida para proporcionar 684 mg (91 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 8,85 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,33-1,61 (m superpuesto, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H), 1,04-1,20 (m, 2H).

L.ii. ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se agregaron PPh_3 (505 mg) y agua (0,63 ml) a una suspensión del intermedio L.i (655 mg) en THF (10,5 ml), y la mezcla se calentó a 50 ºC durante 5 h. Se retiraron los componentes volátiles a presión reducida y el residuo se

agitó en EA/MeOH. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EA/MeOH y se secó en HV proporcionando 587 mg de un polvo de color blanquecino (96 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) *δ*: 8,84 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,83-4,05 (m superpuesto, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 1,29-1,50 (m, 2H), 1,10-1,29 (m, 1H), 0,89-1,10 (m, 2H).

Preparación M: ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

M.i. ácido trans-7-(4-azidometil-ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (4,51 mg; n.º de CAS 79286-73; preparado de acuerdo con el documento EP 27752), el compuesto de la preparación K (46,3 mg) y DIPEA (0,108 ml) en MeCN (1,5 ml) se calentó a una temperatura de 70 ºC durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta alcanzar ta y se diluyó con agua. El sólido que se obtuvo se filtró y se agitó en EA proporcionando 105 mg (91 % de rendimiento) de un sólido de color pardo. El producto se usó tal como se encontraba en la etapa siguiente.
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83-4,02 (m, 1H), 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 1,73-1,88 (m, 2H), 1,31-1,62 (m, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04-1,23 (m, 2H).

M.ii. ácido trans-7-(4-aminometil-ciclohexilamino)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se agregaron PPh_3 (72 mg) y agua (0,108 ml) a una suspensión del intermedio M.i (97 mg) en THF (1,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 5 h, se la dejó alcanzar ta y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con EA/MeOH, se filtró, se lavó con EA/MeOH y se secó en HV proporcionando 90 mg (100 % de rendimiento) de un sólido de color beis. El producto se usó tal como se encontraba en la etapa siguiente.
MS1 (IEN, m/z): 362,99 [M+H$^+$]; t_R = 0,57 min.

Preparación N: ácido 7-[4-(2-amino-etil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

N.i ácido 7-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperidin-1-il)-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (228 mg; n.º de CAS 1279121-43-5 preparado de acuerdo con el documento WO 2011037433), 4-(2-Boc-aminoetil)piperidina (203 mg; de grado comercial) y DIPEA (0,32 ml) en MeCN (5,34 ml) se calentó a 70 ºC durante toda la noche. La mezcla se enfrió a ta, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con MeCN y se secó en HV proporcionando 248 mg (62 % de rendimiento) de un sólido de color blanco.
MS1 (IEN, m/z): 448,98 [M+H$^+$]; t_R = 0,92 min.

N.ii. ácido 7-[4-(2-amino-etil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A una suspensión del intermedio N.i (238 mg) en dioxano (2 ml) se le agregó por goteo HCl 4 M en dioxano (0,53 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y se diluyó con H_2O y EA/MeOH (9:1). Las dos fases se separaron y la fase acusa se lavó dos veces con EA/MeOH. El pH de la fase acuosa se llevó a pH ~7 mediante el agregado de NH_4OH, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con DCM/MeOH (4:1), se filtró y se purificó mediante HPLC (básico), para proporcionar 170 mg (92 %) de un sólido de color amarillo claro.
MS1 (IEN, m/z): 348,97 [M+H$^+$]; t_R = 0,57 min

Ejemplos

Ejemplo 1: ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

Una suspensión del compuesto de la preparación A (60 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (36 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo al documento WO 2002056882) en DCM/MeOH (4:1; 0,6 ml) se trató con $NaHB(OAc)_3$ (101 mg) y se agitó adicionalmente a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa ac. se extrajo con DCM/MeOH (9:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante HPLC prep. proporcionando 47 mg (53 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 553,27 [M+H$^+$]; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 2: ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (82 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y el intermedio B (110 mg) en NMP (1,8 ml) se trató con DIPEA (0,27 ml) y se calentó a una temperatura de 100 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con éter y el sólido se

recogió por filtración, proporcionando, después de la purificación mediante HPLC prep., 5 mg (3 % de rendimiento) de un sólido de color beis.
MS2 (IEN, m/z): 537,18 [M-H$^+$]; t_R = 0,52 min.

Ejemplo 3: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-etil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

3.i. éster bencílico del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-etil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión del intermedio C (109 mg), intermedio D (105 mg) y TEA (0,1 ml) en DMF (0,6 ml) se trató con 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,01 ml) y se agitó adicionalmente a una temperatura de 90 ºC durante 6 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara ta, se diluyó con agua y se extrajo con EA/MeOH (9:1; 3 x). Las capas org. combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante CC (DCM/MeOH, 19:1 a 9:1), proporcionando 70 mg (36 % de rendimiento) de una espuma de color ligeramente pardo.
MS1 (IEN, m/z): 643,35 [M+H$^+$]; t_R = 0,60 min.

3.ii. ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-etil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Una solución del intermedio 3.i (64 mg) en AcOH (0,8 ml) y HBr (62 % acuoso; 0,05 ml) se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (9:1) y se diluyó con NH_4OH ac. La capa orgánica se separó y la capa ac. se extrajo con DCM/MeOH (9:1). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante HPLC prep. proporcionando 4 mg (7 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS1 (IEN, m/z): 553,24 [M+H$^+$]; t_R = 0,50 min.

Ejemplo 4: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio E (75 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (45 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo con el documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (40 mg; 36 % de rendimiento).
MS2 (IEN, m/z): 552,17 [M-H$^+$]; t_R = 0,50 min.

Ejemplo 5: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio F (66 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (36 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo al documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (49 mg; 55 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 553,27 [M+H$^+$]; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 6: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{2-[1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-etilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio G (72 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (36 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerodo al documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (37 mg; 42 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 553,32 [M+H$^+$]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 7: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

Una mezcla de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (127 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y la intermedio H (168 mg) en MeCN (3 ml) se trató con DIPEA (0,27 ml) y se calentó a una temperatura de 70 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar ta y el sólido se recogió por filtración proporcionando 202 mg (83 % de rendimiento) de un sólido incoloro.
MS2 (IEN, m/z): 537,12 [M-H$^+$]; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 8: ácido trans-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio A (45 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-6-carboxaldehído (27 mg; n.º de CAS 443956-11-4; preparado de acuerdo con el documento WO 2002/056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (27 mg; 34 % de rendimiento).

MS1 (IEN, m/z): 537,24 [M+H$^+$]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 9: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio I (45 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (25 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo con el documento WO 2002/056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo incoloro (15 mg; 25 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 553,20 [M+H$^+$]; t_R = 0,48 min.

Ejemplo 10: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico:

A partir del intermedio D (337 mg) y ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (240 mg; n.º de CAS 100361-18-0; grado comercial) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 7, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (342 mg; 77 % de rendimiento).
MS1 (IEN, m/z): 525,22 [M+H$^+$]; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 11: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:

Una suspensión de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinacarboxílico (133 mg; n.º de CAS 85721-33-1; grado comercial) y la intermedio J (135 mg) en DCM/MeOH (3:1; 4 ml) se trató con $NaHB(OAc)_3$ (170 mg), y se agitó adicionalmente a ta durante 30 min. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y una solución ac. saturada de $NaHCO_3$, La capa ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (2 ml), se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se agitó adicionalmente a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dioxano y se filtró. El residuo se disolvió en $NaHCO_3$ ac. sat. y DCM/MeOH (9:1), la capa orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida proporcionando después de la cristalización de EA/MeOH, 88 mg (40 % de rendimiento) de un sólido de color amarillento.
MS1 (IEN, m/z): 553,23 [M+H$^+$]; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 12: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación E (75 mg) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (36 mg ; n.º de CAS 443956-11-4; grado comercial) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido incoloro (30 mg; 30 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 8,59 (s, 1H), 8,05 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,80-3,91 (m, 4H), 3,60-3,74 (m superpuesto, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46-2,55 (m superpuesto, 4H), 2,39-2,46 (m superpuesto, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,00-1,12 (m, 2H). MS1 (IEN, m/z): 538,29 [M+H$^+$]; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 13: ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación L (60 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (31 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo con el documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido de color blanco (32 mg; 41 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) *δ*: 10,81 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,86-4,06 (m superpuesto, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 3H), 0,93-1,14 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 527,15 [M+H$^+$]; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 14: ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación L (70 mg) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (40 mg ; n.º de CAS 443956-11-4; grado comercial) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido de color blanco (19 mg; 19 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86-4,08 (m superpuesto, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,36-2,47 (m superpuesto, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,32-1,51 (m, 3H), 0,93-1,14 (m, 2H).

MS1 (IEN, m/z): 511,06 [M+H$^+$]; t_R = 0,61 min.

Ejemplo 15: ácido trans-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación M (73 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (43 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo al documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, con el empleo de $NaBH_4$ en lugar de $NaHB(OAc)_3$, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido de color blanco (52 mg; 48 % de rendimiento).RMN ^{1}H (DMSO) δ: 10,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81-4,02 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,29-1,52 (m superpuesto, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91-1,14 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 541,05 [M+H$^+$]; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 16: ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación N (359 mg) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (183 mg ; n.º de CAS 443956-11-4; grado comercial) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido de color blanco (123 mg; 23 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 11,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,50 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,52-2,61 (m superpuesto, 2H), 1,65-1,88 (m, 3H), 1,40 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,16-1,31 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 511,03 [M+H$^+$]; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 17: ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

A partir del compuesto de la preparación N (63 mg) y 3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-b]-1,4-tiazin-6-carboxaldehído (40 mg; n.º de CAS 443956-16-9; preparado de acuerdo con el documento WO 2002056882) y con un procedimiento en analogía al ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep., en forma de un sólido de color blanco (33 mg; 35 % de rendimiento).
RMN ^{1}H (DMSO) δ: 10,81 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,40-4,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,11 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,64-1,84 (m, 3H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,10-1,31 (m, 2H).
MS1 (IEN, m/z): 526,94 [M+H$^+$]; t_R = 0,64 min.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Ensayos in vitro

Concentraciones inhibidoras mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales

Se determinaron concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, por sus siglas en inglés; mg/l) en caldo de Mueller–Hinton ajustado por catión a través de un procedimiento de microdilución según las descripciones que se consignan en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, EE. UU., 2006,

Resultados:

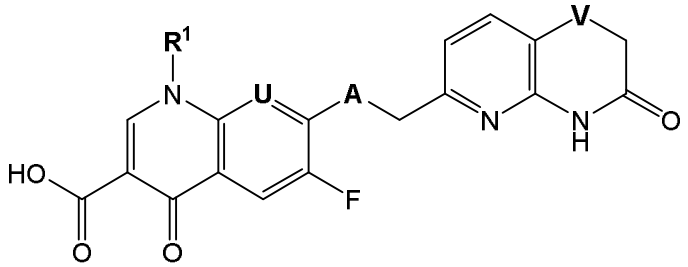
Todos los compuestos de los Ejemplos se sometieron a prueba respecto de varias bacterias Gram positivas y especialmente Gram negativas. Los resultados de las pruebas antibacterianas se especifican en la tabla 1 que se presenta a continuación (MIC en mg/l). *Staphylococcus aureus* A798*, Klebsiella pneumoniae A651* y *Acinetobacter baumanii T6474* son cepas de resistencia múltiple (en particular resistentes a la quinolona), mientras que *Moraxella catarrhalis A894* y *E. coli ATCC 25922* son cepas sensibles a la quinolona.

Tabla 1

n.º de ejemplo	*MIC para S. aureus A798*	*MIC para E. coli ATCC 25922*	*MIC para M. catarrhalis A894*	*MIC para K. pneumoniae A651*	*MIC para A. baumanii T6474*
1	1	0,25	0,125	0,5	0,125
2	4	0,5	0,25	1	0,5
3	2	0,25	0,5	1	4
4	>8	1	0,25	2	2
5	8	0,5	0,125	2	1
6	>8	2	0,5	2	0,5
7	>8	0,5	0,031	4	2
8	>8	0,5	0,25	8	>8
9	>8	1	1	2	8
10	4	0,5	0,063	1	0,25
11	8	2	1	8	>8
12	>8	2	1	8	8
13	1	0,063	0,031	0,25	0,125
14	8	0,125	0,063	1	1
15	1	0,125	0,031	0,5	0,063
16	2	0,25	0,125	1	0,5
17	0,5	0,125	0,031	0,5	0,125
Cipro	>8	<0,016	<0,016	>8	>8

REIVINDICACIONES

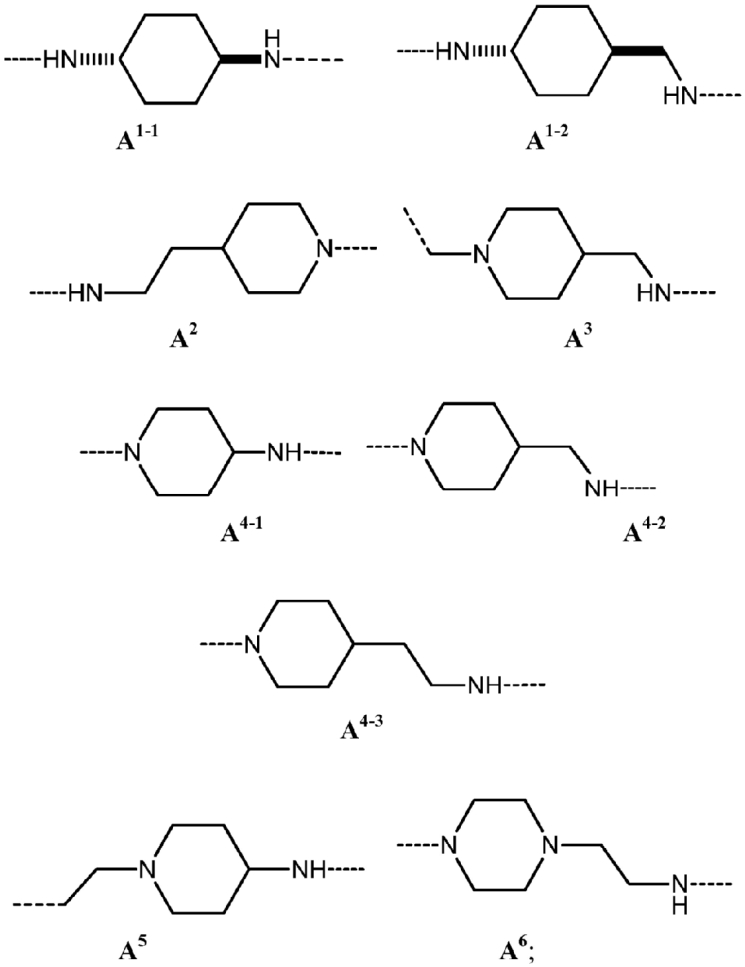
1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en la que

R[1] representa alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5);
U representa CH o N;
V representa O o S; y
A representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos



A^{1-1} A^{1-2} A^{2} A^{3} A^{4-1} A^{4-2} A^{4-3} A^{5} A^{6};

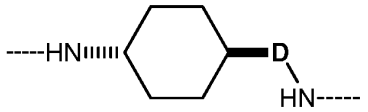
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

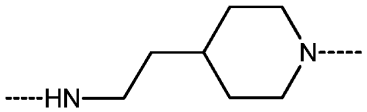
R^1 representa metilo o etilo; o R^1 representa ciclopropilo;
U representa CH o N;
V representa O o S;

y

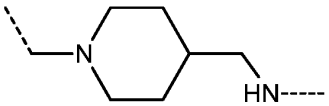
A representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



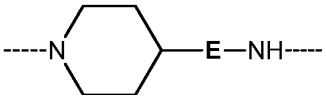
A^1



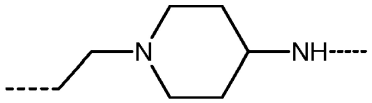
A^2



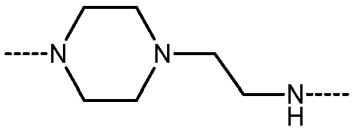
A^3



A^4



A^5



A^6

en las que

D representa un enlace o CH_2; y
E representa un enlace, CH_2 o CH_2CH_2;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

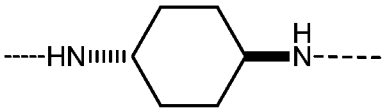
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R^1 representa metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R^1 representa ciclopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

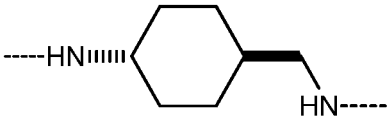
5. Un compuesto de I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que V representa S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que U representa N;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



A^{1-1}



A^{1-2} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(2-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-etil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-

piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{2-[1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-etilamino}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-piperidin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-{4-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-piperidin-1-il}-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico; o
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido trans-1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilamino)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico; o
ácido 6-fluoro-1-metil-4-oxo-7-(4-{2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-amino]-etil}-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

11. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un excipiente terapéuticamente inerte.

12. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o en el tratamiento de una infección bacteriana.

13. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha infección bacteriana se selecciona entre el grupo que consiste de neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares, endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.

14. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que dicha infección bacteriana es mediada por bacterias Gram negativas fermentativas o no fermentativas.

15. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que dicha infección bacteriana es mediada por *Acinetobacter baumannii, Burkholderia*, *Citrobacter spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia,* o *Pseudomonas aeruginosa*.