(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 759 303**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2015** **PCT/IB2015/056325**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016** **WO16027249**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2015** **E 15762763 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3182973**

(54) Título: **Compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno para tratar infección por Neisseria gonorrhoeae**

(30) Prioridad:

22.08.2014 US 201462040488 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

WIDDOWSON, KATHERINE LOUISA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 303 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno para tratar infección por Neisseria gonorrhoeae

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y las correspondientes composiciones farmacéuticas según lo descrito en el presente documento.

Hay que tener en cuenta que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Antecedentes de la invención

La gonorrea es la segunda infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial y sigue siendo un importante problema de salud clínica y pública en todo el mundo. Las infecciones gonocócicas producidas tras la transmisión sexual y perinatal son una fuente importante de morbilidad en todo el mundo [Barry, 2009]. Las infecciones pueden implicar cervicitis, proctitis, uretritis, enfermedad inflamatoria pélvica, epididimitis, orquitis, prostatitis, conjuntivitis, faringitis y otras enfermedades gonocócicas diseminadas.

Neisseria gonorrhoeae, también conocida como ***gonococos*** (plural), **GC** (en forma abreviada) o ***gonococo*** (singular), es una especie de bacterias diplococos Gram-negativas en forma de grano de café responsables de la infección de transmisión sexual gonorrea.[1]

Las complicaciones incluyen infertilidad, embarazo ectópico, dolor pélvico crónico, resultados adversos del embarazo y aumento de la susceptibilidad y la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana [Workowski, 2008; Barry, 2009].

Las infecciones debidas a *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* pueden causar cervicitis, uretritis, proctitis y la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), y sus complicaciones pueden comprometer notablemente el funcionamiento reproductivo de la mujer. Dichas infecciones son una causa prevenible de infertilidad involuntaria y embarazo ectópico, y pueden influir en los resultados del embarazo que incluyen el bajo peso al nacer, la prematuridad, la muerte fetal y la infección congénita. Las infecciones por clamidia y gonococos también pueden aumentar la susceptibilidad y facilitar la transmisión del VIH. Kimberly Workowski. 2013, American College of Physicians, Annals of Internal Medicine, In the Clinic.

En los últimos años, se ha usado una variedad de agentes antimicrobianos para el tratamiento de la gonorrea. Sin embargo, las opciones de tratamiento eficaces para la gonorrea han disminuido rápidamente debido a la aparición y la propagación a nivel mundial de la resistencia antimicrobiana a muchos fármacos anteriormente usados o considerados de primera línea, es decir, penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas [Workowski, 2008; Barry, 2009].

La pauta de tratamiento recomendada por los Centros actuales para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para la gonorrea sin complicaciones es la terapia de combinación con una sola dosis intramuscular de ceftriaxona más bien una sola dosis de azitromicina o un tratamiento de 7 días de doxiciclina [CDC, 2012]. Aunque las directrices del CDC pueden ayudar a retrasar la aparición de la gonorrea resistente a la cefalosporina, no son capaces de eliminar esta amenaza inminente.

Por lo tanto, el CDC ha instado a los científicos y a los desarrolladores de fármacos del sector privado a dar prioridad a la identificación y al estudio de nuevas opciones de tratamiento con antibióticos eficaces para la gonorrea [CDC, 2013].

Los documentos WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172, WO2006046552, WO06099884, WO06126171, WO06137485, WO06105289, WO06125974, WO06134378, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 y WO08009700 desvelan derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclohexano, piperidina y piperazina que tienen actividad antibacteriana. El documento WO2004104000 desvela compuestos de anillos condensados tricíclicos capaces de actuar selectivamente sobre los receptores cannabinoides. Los documentos WO2003048081, WO2003048158 y US2003232804 desvelan glicinamidas como inhibidores del factor Xa.

Breve descripción de la invención

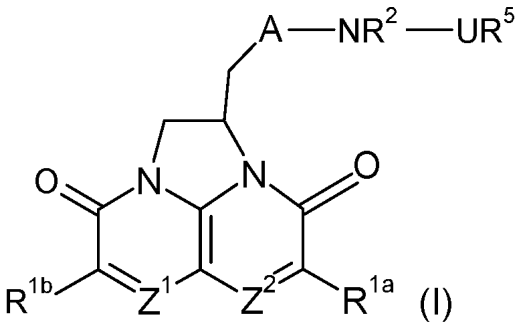
En general, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y las correspondientes composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Compuestos

En general, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y las correspondientes composiciones farmacéuticas que se definen en en las reivindicaciones.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo:



(I)

en donde:

Z^1 y Z^2 se seleccionan, de manera independiente, entre CH y N;

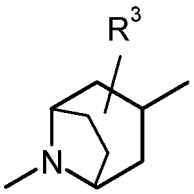
R^{1a} y R^{1b} se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hidroxi opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) sustituido por alcoxi (C_{1-6}); alquilo (C_{1-6}) sustituido por alcoxi (C_{1-6}); hidroxialquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente sustituido en N por uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo (C_{1-6}) o alquilsulfonilo (C_{1-6}); y aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-4});

siempre que R^{1a} y R^{1b} sean H cuando Z^2 o Z^1 es N, respectivamente;

R^2 es hidrógeno, o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y como se define más adelante;

A es un grupo (i):

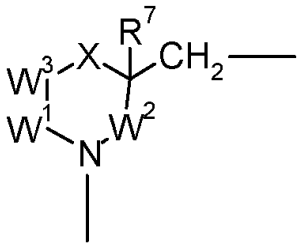
(ia) o



(ib)

en donde: R^3 es como se ha definido para R^{1a} y R^{1b} o es oxo y n es 1 o 2:

o A es un grupo (ii)



(ii)

$W^{1,}$ W^2 y W^3 son CR^{4R8}

o W^2 y W^3 son CR^{4R8} y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.

X es O, CR^{4R8} o $NR^{6;}$

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

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

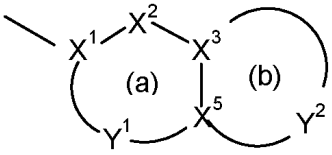
R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6});

Y es $CR^{4R8C}H_{2;}$ $CH_{2C}R^{4R8;}$ (C=O); $CR^{4R8;}$ $CR^{4R8(}$C=O); o (C=O)$CR^{4R8;}$

o cuando X es $CR^{4R8,}$ R^8 y R^7 representan conjuntamente un enlace;

U se selecciona entre CO, y CH_2 y

R^5 es un sistema de anillos bicíclico carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



(B)

que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, en donde

al menos uno de los anillos (a) y (b) es aromático;

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

X^2 es N, $NR^{13,}$ O, $S(O)_{x,}$ CO o CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o puede ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

X^3 y X^5 son, de manera independiente, N o C;

Y^1 es un grupo enlazador de 0 a 4 átomos , seleccionándose cada uno de los átomos, de manera independiente, entre N, $NR^{13,}$ O, $S(O)_{x,}$ CO y CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o pudiendo ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

Y^2 es un grupo enlazador de 2 a 6 átomos, seleccionándose cada uno de los átomos de $Y^{2,}$ de manera independiente, entre N, $NR^{13,}$ O, $S(O)_{x,}$ CO, CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o pudiendo ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona, de manera independiente, entre: H; alquiltio (C_{1-4}); halo; carboxialquilo (C_{1-4}); alquilo (C_{1-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}); hidroxi; hidroxialquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente mono- o di sustituido por alquilo (C_{1-4}); o

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

cada R^{13} es, de manera independiente, H; trifluorometilo; alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), halo o trifluorometilo; alquenilo (C_{2-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alquilsulfonilo (C_{1-6}); aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente mono- o di sustituido por alquilo (C_{1-4}); y

cada x es, de manera independiente, 0, 1 o 2.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o un N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, uno de Z^1 y Z^2 es CH o N, y el otro es CH.

En aspectos particulares:

(i) Z^1 y Z^2 son ambos CH;

(ii) Z^1 es N y Z^2 es CH;

(iii) Z^1 es CH y Z^2 es N.

En un aspecto particular, R^{1a} y R^{1b} son, de manera independiente, hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}), alquiltio (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), ciano, carboxi, hidroximetilo o halógeno; más particularmente, hidrógeno, metoxi, metilo, ciano o halógeno.

En realizaciones particulares, R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno.

En un aspecto particular, R^2 es hidrógeno.

Los ejemplos particulares de R^3 incluyen hidrógeno; hidroxi opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; halógeno; alquilo (C_{1-4}); 1-hidroxi-alquilo (C_{1-4}); aminocarbonilo opcionalmente sustituido. Más grupos R^3 particulares son hidrógeno; $CONH_2$; 1-hidroxialquilo , por ejemplo, $CH_{2O}H$; hidroxi opcionalmente sustituido, por ejemplo, metoxi; amino opcionalmente sustituido y halógeno, en particular fluoro. Lo más particularmente, R^3 es hidrógeno, hidroxi o fluoro.

En un aspecto particular, cuando A es (ia), n es 1. En un aspecto adicional, R^3 está en la posición 3 o 4. En un aspecto más particular, A es (ia), n es 1 y R^3 está en la posición 3, y más particularmente, es *cis* con respecto al grupo NR^2. En realizaciones particulares, A es un grupo (ia) en donde n es 1 y R^3 es hidrógeno o hidroxi. Más particularmente, cuando A es 3-hidroxi-piperidin-4-ilo, la configuración es (3R,4S) o (3S,4R). Alternativa y más particularmente, cuando A es piperidin-4-ilo, la configuración es (3R,4S).

En un aspecto más particular alternativo, cuando A es (ia), n es 1, R^3 está en la posición 4 y es metilo.

En un aspecto particular, cuando A es (ii), X es CR^{4R8} y R^8 es H y R^4 es H o OH y más particularmente, OH es *trans* con respecto a R7. En un aspecto adicional, W^1 es un enlace. En otro aspecto, R^7 es H. En un aspecto adicional, W^1 es un enlace, W^2 y W^3 son ambos CH_2 y R^7 es H. Cuando A es 4-hidroxipirrolidin-3-ilmetilo, en un aspecto particular, la configuración es (3*S*,4*S*). Cuando A es pirrolidin-3-ilmetilo, en un aspecto particular, la configuración es 3S.

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

En ciertas realizaciones, U es CH_2.

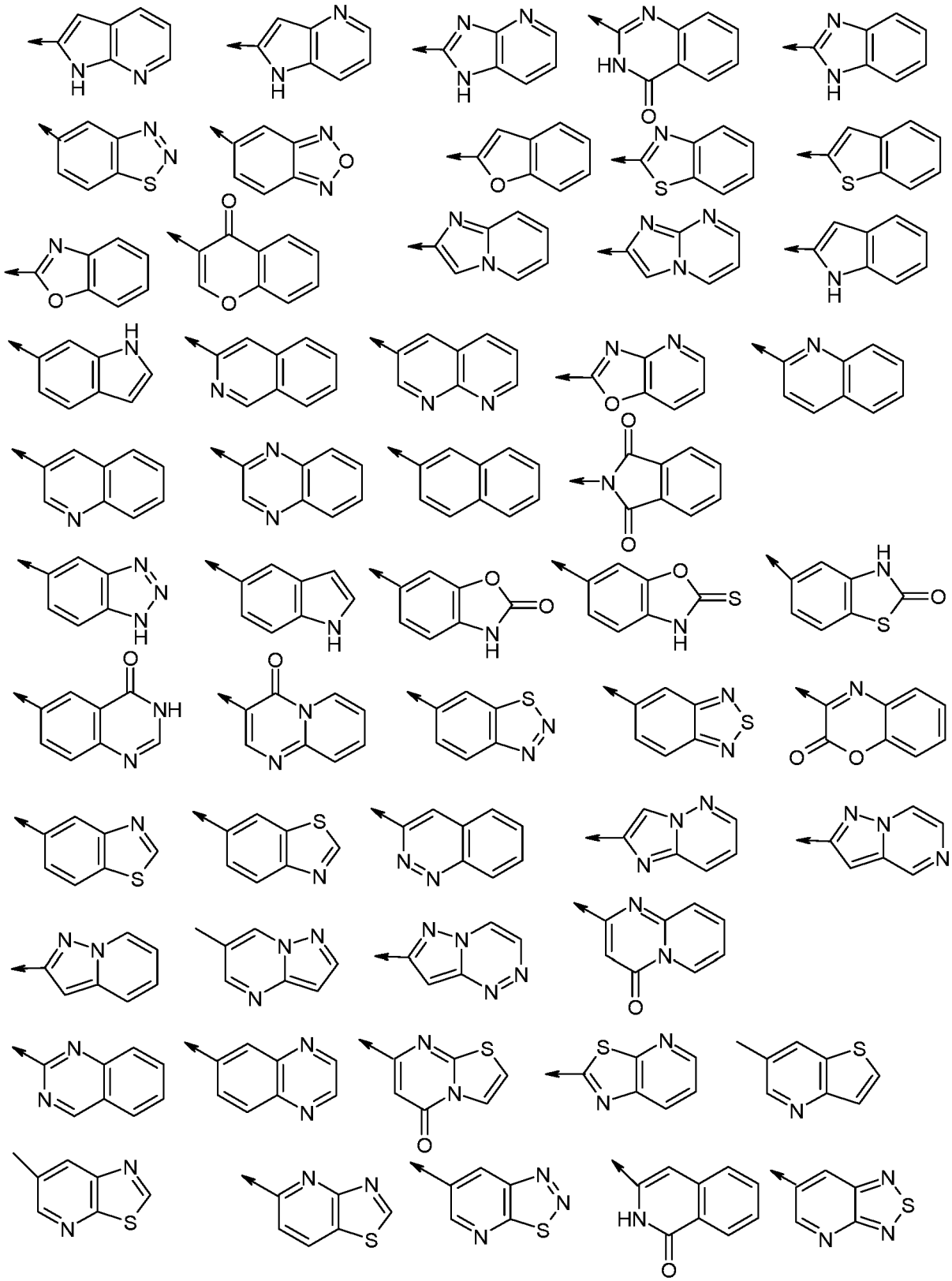
En ciertas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico aromático (B) que tiene de 8 a 11 átomos en el anillo que incluyen de 2a 4 heteroátomos de los que al menos uno es N o NR^{13} en donde, en realizaciones particulares, Y^2 contiene de 2 a 3 heteroátomos, uno de los cuales es S y de 1 a 2 son N, con un N enlazado a X^3.

En realizaciones alternativas, el anillo heterocíclico (B) tiene el anillo (a) aromático seleccionado entre benzo, pirido, piridazino y pirimidino opcionalmente sustituidos, y el anillo (b) no aromático e Y^2 tiene de 3 a 5 átomos, más particularmente, 4 átomos, que incluyen al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} enlazado a X^5 donde R^{13} es distinto de hidrógeno, y bien NHCO enlazado a través de N a X^3, u O, S, CH_2 o NH enlazado a X^3. En un aspecto particular, el anillo (a) contiene nitrógeno aromático, y más particularmente, el anillo (a) es piridina o pirazina. Los ejemplos de anillos (B) incluyen, opcionalmente sustituidos:

<u>(a) y (b) aromáticos</u>

1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridin-2-ilo, 3H-imidazo[4,5-*b*]-pirid-2-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, benzo[1,2,3]-tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo, benzofur-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, cromen-4-ona-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-3-ilo, [1,8]-naftiridin-3-ilo, oxazolo[4,5-*b*]-piridin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, naftalen-2-ilo, 1,3-dioxo-isoindol-2ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 3H-benzooxazol-2-ona-6-ilo, 3H-benzooxazol-2-tion-6-ilo, 3H-benzotiazol-2-ona-5-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-6-ilo, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-3-il(4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il), benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,4]oxazin-2-ona-3-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, cinolin-3-ilo, imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-3-ilo, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-2-il (4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il), quinazolin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona-7-ilo,

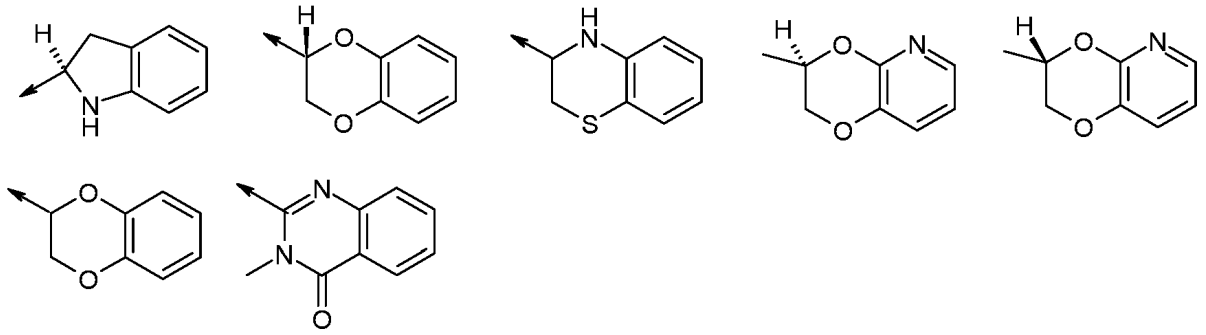
tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, tieno[3,2-*b*]piridin-6-ilo, tiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo, tiazolo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, [1,2,3]tiadiazolo [5,4-*b*]piridin-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-ona-3-il (1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il), [1,2,3]tiadiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo,



→ es el punto de unión.

(a) es no aromático

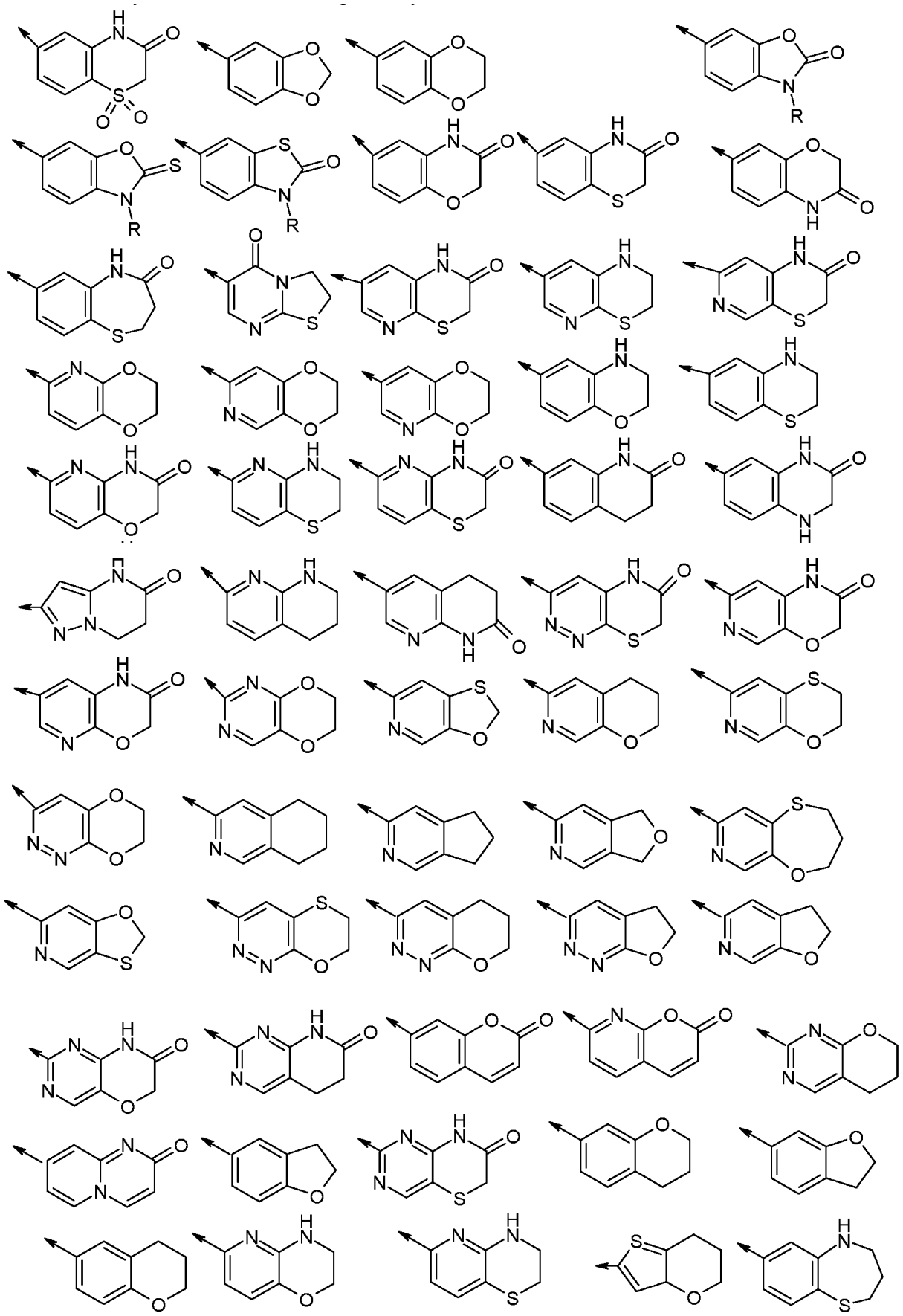
(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo, (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo, 3-(R,S)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo, 3-(R)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 3-(S)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxan-2-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-2-ilo 3 sustituido,



→ es el punto de unión

(b) es no aromático

1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro1 *l*6-benzo[1,4] tiazin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3H-benzooxazol-2-ona-6-ilo 3 sustituido, 3H-benzooxazol-2-tion-6-ilo 3 sustituido, 3H-benzotiazol-2-ona-6-ilo 3 sustituido, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-il (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo), 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-il (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo), 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-7-ilo, 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]tiazepin-7-ilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-6-ilo, 1H-pirido[2,3-*b*][1,4]tiazin-2-ona-7-il (2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*]tiazin-7-ilo), 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]tiazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]tiazin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-7-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona-7-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il (1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-7-ilo), 2-oxo-3,4-dihidro-1*H*-[1,8]naftiridin-6-ilo, 6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]tiazin-3-il (6-oxo-6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,5-triaza-naftalen-3-ilo), 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-ilo, [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilo, 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-ilo, 1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]oxatiepino[2,3-*c*]piridin-8-ilo, [1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilo, 5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-3-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilo, 1*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(6*H*)-ona 2 sustituida, 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(1*H*)-ona 2 sustituida, 2H-cromen-2-ona 7 sustituida, 2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona 7 sustituida, 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidina 2 sustituida, 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona 8 sustituida, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6H)-ona-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-7-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-ilo.



donde R es un sustituyente opcional

→ es el punto de unión.

En algunas realizaciones, R^{13} es H si está en el anillo (a) o además alquilo (C_{1-4}) tal como metilo o isopropilo cuando está en el anillo (b). Más particularmente, en el anillo (b), R^{13} es H cuando NR^{13} está enlazado a $X^{3,}$ y alquilo (C_{1-4}) cuando NR^{13} está enlazado a $X^{5.}$

En realizaciones adicionales, R^{14} y R^{15} se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), nitro y ciano. Más particularmente, R^{15} es hidrógeno.

Más particularmente, cada R^{14} se selecciona entre hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metilo, metoxi, nitro y ciano. Incluso más particularmente, R^{14} se selecciona entre hidrógeno, flúor o nitro.

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

Los grupos R^5 particulares incluyen:

[1,2,3]tiadiazolo[5,4-*b*]piridin-6-ilo

1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ilo

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-ilo

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo

2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo

2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]tiazin-7-ilo

3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo

3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo

3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo

3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il (4H-benzo[1,4] tiazin-3-ona-6-il)

4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo

6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo

7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilo

8-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilo

8-hidroxiquinolin-2-ilo

benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo

benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo

benzotiazol-5-ilo

tiazolo-[5,4-*b*]piridin-6-ilo

3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo

7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]tiazin-7-ilo

[1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilo

3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilo

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilo

6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilo

5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-ilo

6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-3-ilo

1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilo

6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

3,4-dihidro-2*H*-[1,4]oxatiepino[2,3-*c*]piridin-8-ilo,

[1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilo

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo

6,7-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridazin-3-ilo

6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilo

5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-3-ilo

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

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

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

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

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

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

2H-cromen-2-ona 7 sustituida

2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-2-ona 7 sustituida

4-cloro-6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidin-2-ilo

2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona 8 sustituida

6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidin-2-ilo)

5-cloro-1-benzotiofen-2-ilo

6-cloro-1-benzotiofen-2-ilo

1-benzotiofen-5-ilo

1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilo

imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-ilo

4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo

1-metil-1H-indol-2-ilo

1*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6*H*)-ona-2-ilo

[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo

4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-ilo

3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-ilo

2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo

3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilo

6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo

7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin- 7-ilo

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo

8-fluoro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-ilo

8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-ilo

7,8-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-ilo

6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-ilo

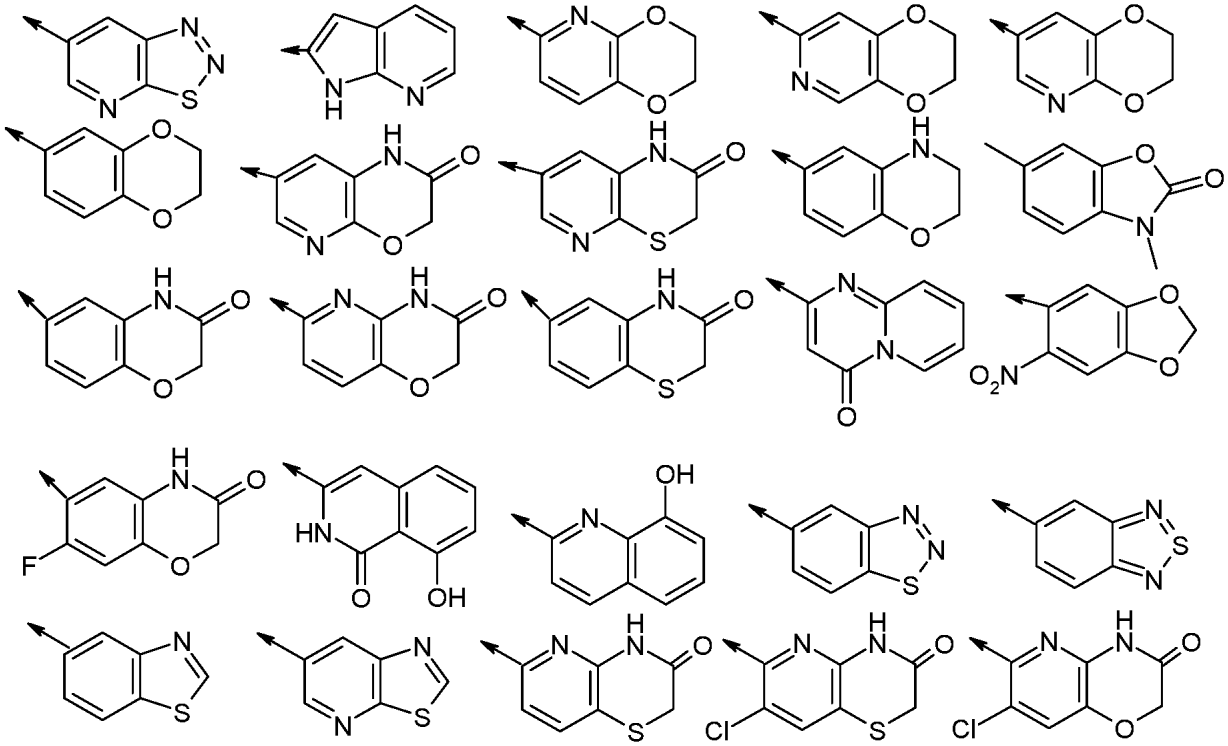
5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

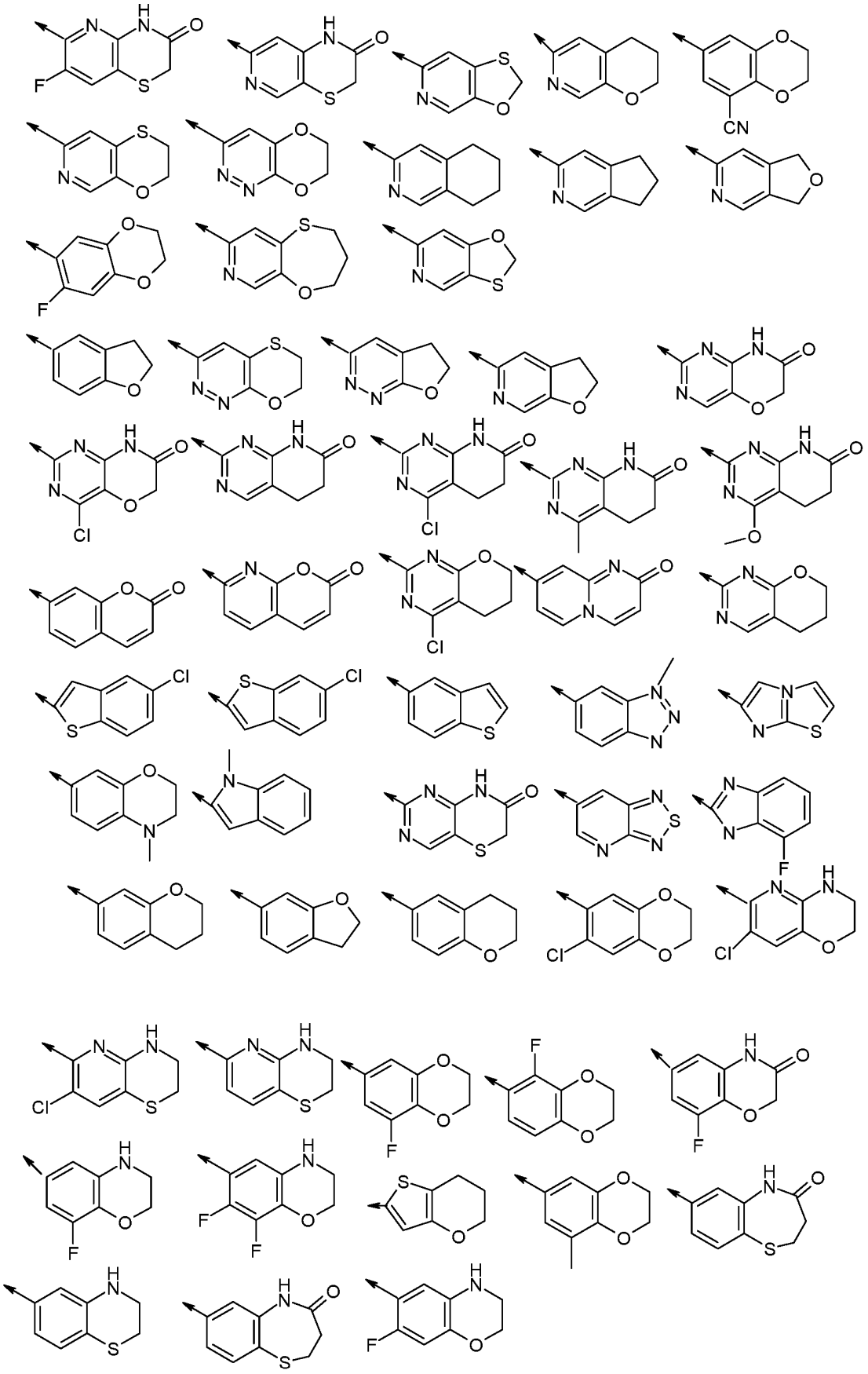
4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-ilo

3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-ilo

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-ilo

7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-ilo





→ es el punto de unión

especialmente

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo

3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo

[1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilo

6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

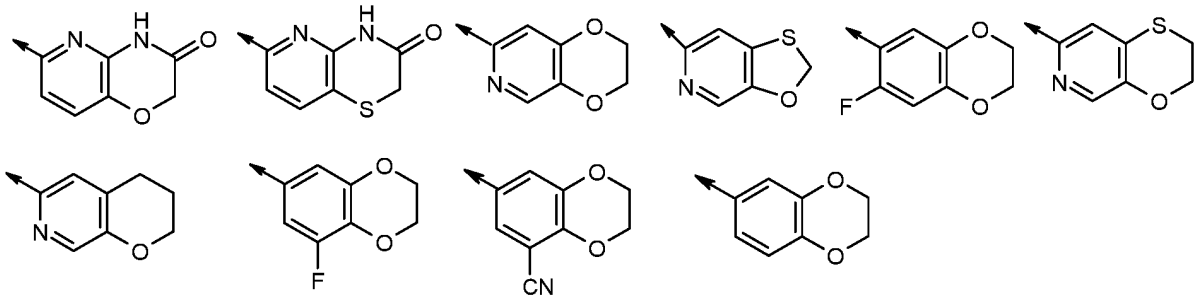
2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilo

3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilo

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo



→ es el punto de unión

Definiciones

Cuando se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos que tienen cadenas lineales y ramificadas, por ejemplo, y de acuerdo con el caso, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t- butilo, pentilo y hexilo. El término "alquenilo" se debe interpretar en consecuencia.

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

Los restos haloalquilo incluyen de 1 a 3 átomos de halógeno.

Los compuestos de la invención contienen un grupo heterociclilo y pueden darse en dos o más formas tautoméricas dependiendo de la naturaleza del grupo heterociclilo; estando la totalidad de dichas formas tautoméricas incluida en el alcance de la invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En dichos casos, se pueden formar solvatos. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos incluyendo hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como la liofilización.

Además, se entenderá que las expresiones tales como "un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo" pretenden abarcar el compuesto de fórmula (I), un N-óxido de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), un solvato de fórmula (I), o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable de los mismos. Así pues, a modo de ejemplo no limitante usado en el presente documento con fines ilustrativos, "un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" puede incluir una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que está presente además en forma de solvato.

Puesto que los compuestos de fórmula (I) se pretenden usar en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que, en realizaciones particulares, se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60 % puras, más adecuadamente al menos 75 % puras y, en particular, al menos 85 %, especialmente al menos 98 % puras (siendo el porcentaje en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas. Estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5 % y más particularmente a partir de

10 % de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus N-óxidos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) anteriormente mencionados incluyen las sales de amonio cuaternario o de adición de ácido, por ejemplo, sus sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o ácidos orgánicos , por ejemplo, ácido acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, o ácidos tartáricos. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar en forma de N-óxido. La invención se extiende a la totalidad de dichos derivados.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las proporciones, por ejemplo, mezclas racémicas. La invención incluye la totalidad de dichas formas, en particular, las formas isoméricas puras. Por ejemplo, la invención incluye enantiómeros y diastereoisómeros en el punto de unión de NR^2 y R^3. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales, o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Algunos compuestos de fórmula (I) también pueden existir en formas polimórficas, y la invención incluye dichas formas polimórficas.

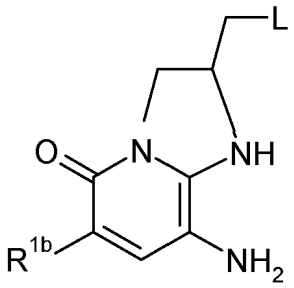
Procesos de elaboración de los compuestos usados en la presente invención

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se preparan usando síntesis orgánicas convencionales.

Las rutas sintéticas adecuadas se representan más adelante en las siguientes ecuaciones químicas de reacción generales. El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los métodos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un momento necesario o adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio o diana deseado.

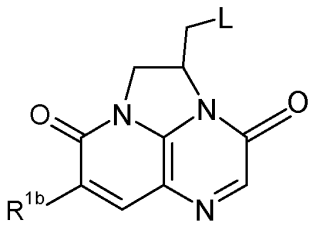
Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia, cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, “Protecting Groups in Chemical Synthesis” (III ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, se puede seleccionar un sustituyente específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que bien es útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

En un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) donde Z^2 es nitrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables y/o N-óxidos de los mismos, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA):



(IIA)

en donde L es un grupo saliente o $–A(Q^{1)}(Q^{2)}$, donde Q^1 y Q^2 están ambos unidos al mismo átomo de carbono en A, Q^1 es H y Q^2 es $N(R^{20)}R^{2'}$, o Q^1 y Q^2 forman conjuntamente etilendioxi u oxo, R^{20} es UR^5 o un grupo convertible en el mismo, y $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en el mismo, A, R^{1b}, R^2, U y R^5 son como se define en la fórmula (I), con (i) bromoacetato de etilo seguido de ciclación y oxidación, o (ii) oxoacetato de etilo seguido de ciclación, dando un compuesto de fórmula (IIIA):



(IIIA)

y, tras ello, opcionalmente o si es necesario, convertir L en –A-$NR^{2'}UR^{5,}$ interconvertir cualquiera de los grupos de variables y/o formar una sal farmacéuticamente aceptable y/o un N-óxido de los mismos.

La variante de reacción (i) es una alquilación selectiva de bromoacetato de etilo en condiciones básicas (tales como carbonato de potasio) (véase Yoshizawa, H. *et al.*, "Heterocycles "(2004), 63(8), 1757-1763 para un ejemplo de dicha selectividad en la alquilación de 2,3-diaminopiridinas), ciclación térmica en condiciones muy básicas (tales como t-butóxido potásico) y después oxidación con dióxido de manganeso en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smit, M. B.; March, J. M. "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience 2001).

La variante de reacción (ii) se puede llevar a cabo en tolueno y la ciclación efectuada en condiciones muy básicas (tales como t-butóxido potásico).

L puede ser un grupo hidroxi que se puede oxidar en el aldehído por medios convencionales tales como 1,1,1-tris-(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodooxol-3-(1H)-ona para la alquilación reductora con HA-N($R^{20)R2'}$ en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smit, M. B.; March, J. M. "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience 2001).

Como alternativa, L puede ser bromo que se puede alquilar con HA-N($R^{20)}R^{2'}$ en condiciones convencionales.

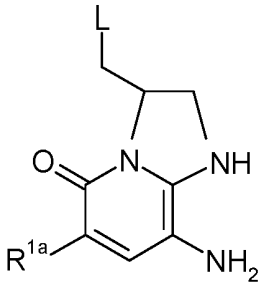
Cuando Q^1 y Q^2 forman conjuntamente etilendioxi, el cetal se puede convertir en la cetona (Q^1 y Q^2 forman conjuntamente oxo) mediante tratamiento de hidrólisis ácida convencional con, por ejemplo, HCl acuoso o ácido trifluoroacético, y la conversión en $NR^{2U}R^5$ mediante alquilación reductora convencional con amina $NHR^{2'R20}$ (véase, por ejemplo, Nudelman, A., *et al*, *Tetrahedron* 60 (2004) 1731-1748) y la posterior conversión en la amina sustituida necesaria, o directamente con $NHR^{2U}R^{5,}$ tal como con triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano/metanol.

Convenientemente uno de R^{20} y $R^{2'}$ es un grupo protector N, tal como t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo. Este se puede retirar mediante varios métodos muy conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), por ejemplo, hidrólisis ácida convencional con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. La invención proporciona además compuestos de fórmula (IIIA) en donde L es –A-N($R^{20)}R^{2'}$ y R^{20} es hidrógeno.

La amina libre de fórmula (IIIA) en donde R^{20} es hidrógeno se puede convertir en $NR^{2U}R^5$ por medios convencionales tales como formación de amida con un derivado de acilo $R^{5C}OW$, para los compuestos donde U es CO o, donde U es $CH_{2,}$ mediante alquilación con un alquil-haluro $R^{5C}H_2$-haluro en presencia de una base, acilación/reducción con un derivado de acilo $R^{5C}OW$ o alquilación reductora con un aldehído $R^{5C}HO$ en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, Smit, M. B.; March, J. M. "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience 2001). Los reactivos apropiados que contienen el grupo R^5 requerido son compuestos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los compuestos conocidos; véase, por ejemplo, los documentos WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO2004/035569, WO2004/089947, WO2003082835, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO06132739, WO06134378, WO06137485, WO06081179, WO06081264, WO06081289, WO06081178, WO06081182, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690, WO08009700, WO2007067511 y EP0559285.

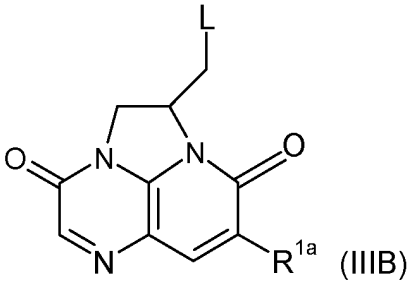
Cuando R^5 contiene un grupo NH, este se puede proteger con un grupo protector N adecuado tal como t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo durante el acoplamiento del derivado de R^5 con la amina libre de fórmula (IIB). El grupo protector se puede eliminar mediante métodos convencionales tales como mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético.

En un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) donde Z^1 es nitrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables y/o N-óxidos de los mismos, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



(IIB)

en donde L es un grupo saliente o $–A(Q^{1})(Q^{2})$, donde Q^1 y Q^2 están ambos unidos al mismo átomo de carbono en A, Q^1 es H y Q^2 es $N(R^{20})R^{2'}$ o Q^1 y Q^2 forman conjuntamente etilendioxi u oxo, R^{20} es UR^5 o un grupo convertible en el mismo y $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en el mismo, A, R^{1a}, R^{2}, U y R^{5}, son como se define en la fórmula (I), con (i) bromoacetato de etilo seguido de ciclación y oxidación o (ii) oxoacetato de etilo seguido de ciclación, dando un compuesto de fórmula (IIIB):



(IIIB)

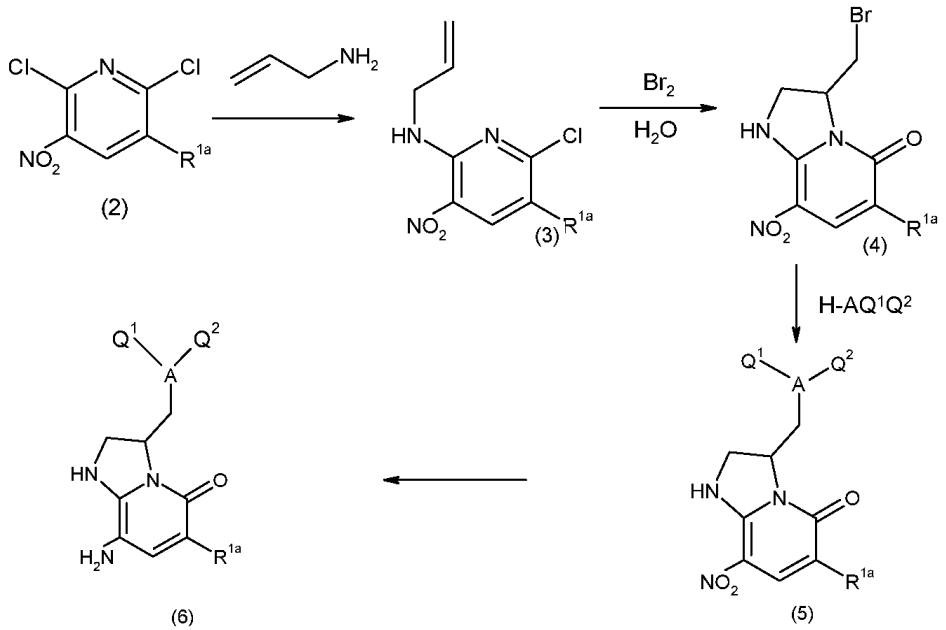
y, tras ello, opcionalmente o si es necesario, convertir L en $–A-NR^{2}-UR^{5}$, interconvertir cualquiera de los grupos de variables y/o formar una sal farmacéuticamente aceptable y/o un N-óxido de los mismos.

La reacción y las transformaciones subsiguientes se llevan a cabo como para la preparación de los compuestos de fórmula (IIIA).

La presente descripción proporciona además compuestos de fórmula (IIIB) en donde L es $–A-N(R^{20})R^{2'}$ y R^{20} es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (IIB) ($L = –A(Q^{1})(Q^{2})$) se pueden preparar mediante el Esquema 1:

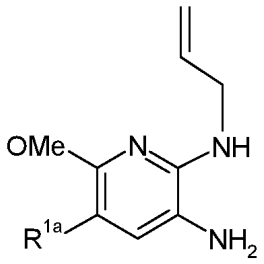
Esquema 1



Se puede hacer reaccionar cloropiridina (2) con alilamina, dando (3) que se puede ciclar luego con bromo generando

piridona (4) tras un procesamiento hidrolítico (véase Schmid, S. *et al*, “Synthesis”, 2005 (18), 3107). El desplazamiento con H-A($Q^{1)}$($Q^{2)}$ da (5) y la hidrogenación de (5) sobre Pd/C puede dar amina (6).

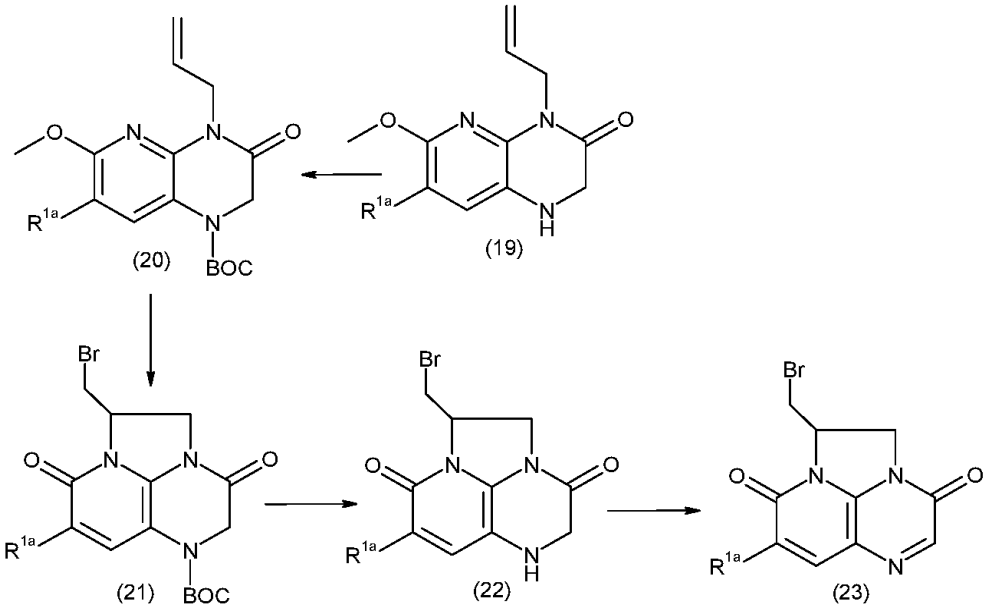
Los compuestos de fórmula (IIIA) se pueden preparar mediante el Esquema 2 utilizando los compuestos de fórmula (IVA):



(IVA)

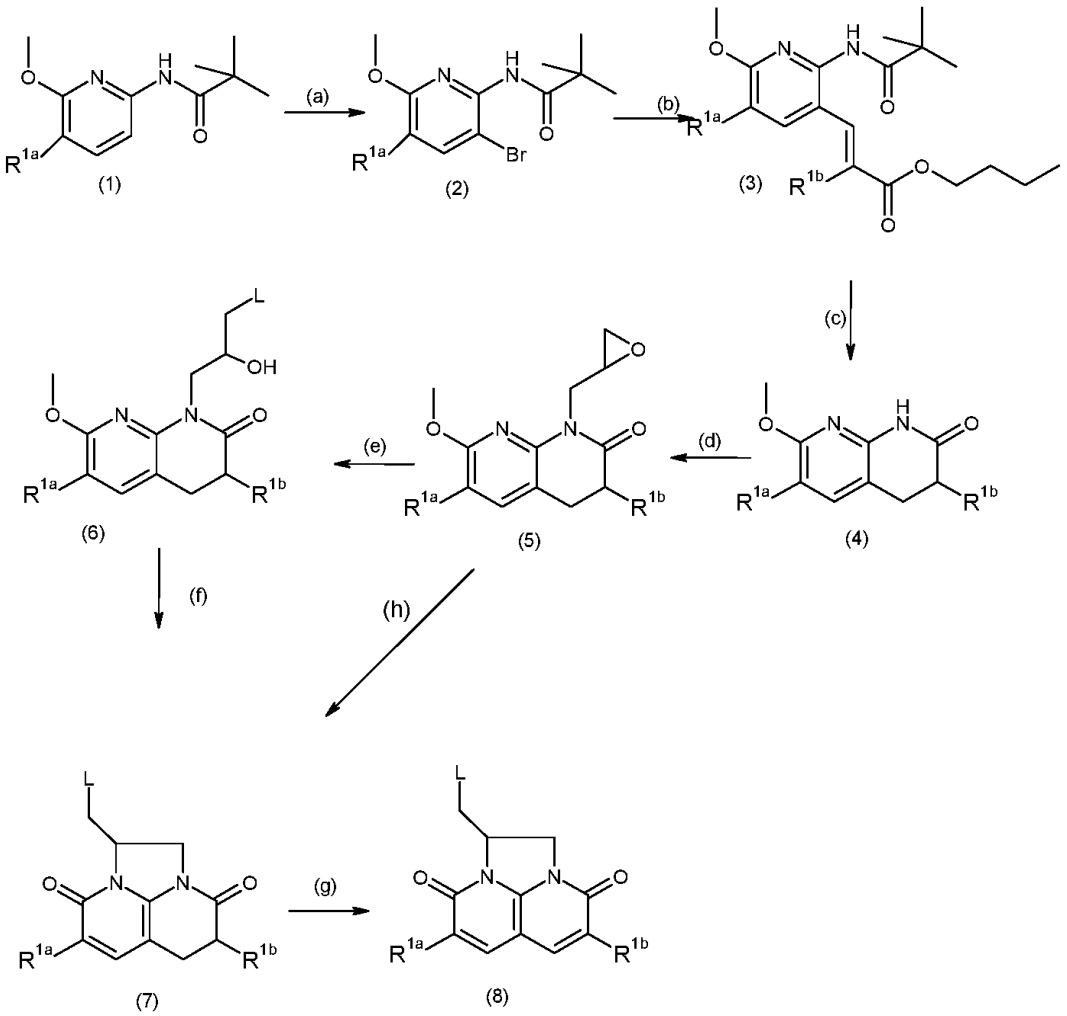
El material de partida se puede preparar mediante la reducción del compuesto (3) del Esquema 1 con metóxido de sodio y luego la reducción con cloruro de estaño (II) o ditionita de sodio. La ciclación de (IVA) con éster de propiolato da (19) (Ecuación Química 2) (véase Kalyanam, N. *et al, Indian Journal de Chemistry*, Apartado B: “Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry” (1992), 31B(7), 415-420). La protección convencional para dar (20) y la posterior ciclación con bromo (véase Schmid, S. *et al,* “Synthesis”, 2005 (18), 3107) puede proporcionar análogo de bromometilo (21) que se puede desproteger con TFA en (22) y oxidarse con peróxido de hidrógeno u óxido de manganeso (II), dando (23) (véase Sakata, G., “Heterocycles” (1985), 23(1), 143-51).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (I) en donde Z^1 y Z^2 son ambos CH se pueden preparar mediante el Esquema 3:

Esquema 3



L es $-A(Q^{1})(Q^{2})$

(a) n-butil-litio, dibromoetano; (b) tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), N,N-diciclohexilmetilamina, bis(tri-t-butilfosfin)paladio(0), acrilato de butilo; (c) hidrógeno, paladio/carbón vegetal seguido de tratamiento ácido (HCl); (d) véase el texto; (e) amina H-A(Q1)(Q2), calor; (f) anhídrido metanosulfónico, trietilamina, luego KI; (g) 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; (h) i) DMF, calor; ii) cloruro de metanosulfonilo, trietilamina; iii) amina H-A(Q1)(Q2), calor.

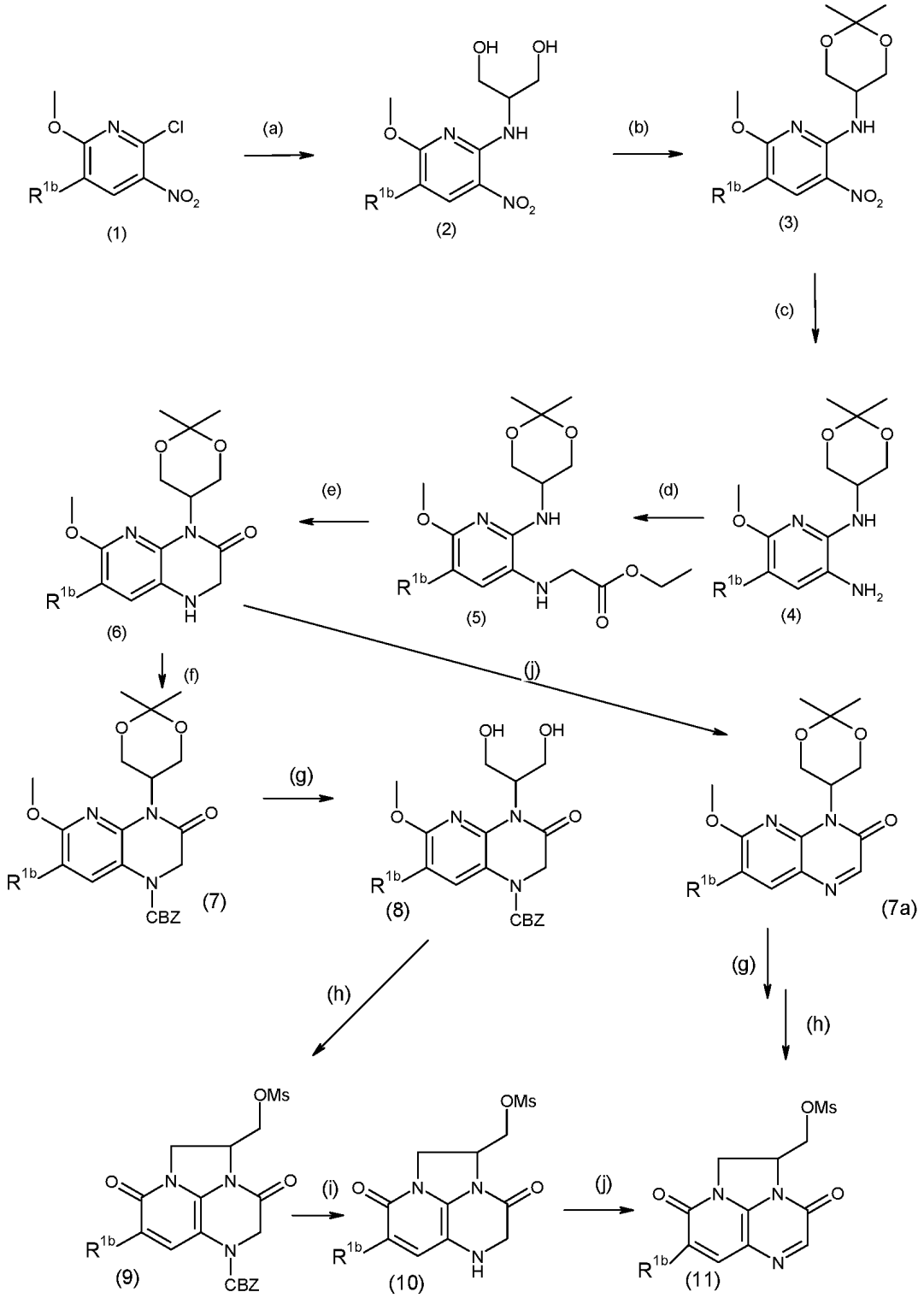
La metalación de (1) (disponible en el mercado) con n-butil-litio seguida de la bromación con dibromoetano proporciona derivado de bromopiridina (2) (véase Zhichkin, P. *et a*l, "Synlett" (2006), (3), 379-382 para consultar ejemplos de este tipo de química de metalación). La reacción de Heck de (2) usando la catálisis con paladio (véase Sydorenko, N, *et al,* "Organic & Biomolecular Chemistry" (2005), 3(11), 2140-2144 para un ejemplo de este tipo de catálisis en una reacción de Heck) da el acriato (3). La hidrogenación del doble enlace de (3) seguida del tratamiento ácido para eliminar el residuo de pivalato y efectuar la lactamización produce la lactama bicíclica (4). La conversión en el epóxido (5) se puede efectuar en una serie de maneras - la reacción con epiclorohidrina en condiciones básicas proporciona epóxido racémico. La reacción con R o S-glicidil-nosilato ((2R)- o (2S)-2-oxiranilmetil-3-nitrobencenosulfonato) o (2*R*)- o (2*S*)-2-oxiranilmetil-4-metilbencenosulfonato (disponibles en el mercado), con una base, por ejemplo, con hidruro de sodio o t-butóxido potásico, da los epóxidos quirales correspondientes. Como alternativa, la alilación con bromuro de alilo en condiciones básicas proporciona el material de N-alilo correspondiente, que se puede epoxidar en concisiones aquirales o quirales convencionales, dando los correspondientes epóxidos quirales o aquirales. El/los epóxido/s (5) se pueden abrir con amina $H-A(Q^{1})(Q^{2})$ tal como 1,1-dimetiletil-4-piperidinilcarbamato mediante calentamiento en DMF , proporcionando (6) que se puede ciclar luego con anhídrido metanosulfónico dando (7). Como alternativa, el epóxido (5) se puede abrir y ciclar directamente con calentamiento, proporcionando (7) (L=OH). La oxidación a (8) se puede llevar a cabo mediante la oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). La posterior conversión en los compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo como se describe, en general, en el presente documento. En particular, la conversión de L en $A(Q^{1})(Q^{2})$ se puede llevar a cabo en (7) o (8). Como una variación adicional del Esquema 3, el epóxido (5) se puede preparar a partir de (2) introduciendo primero un grupo precursor de epóxidos adecuado ($-CH_2-CHOH-CH_2OH$, protegido como

un éster cíclico) antes de llevar a cabo las etapas (b) y (c).

La presente descripción proporciona además los compuestos de fórmula (8) del Esquema 3 en donde L es –A-N(R^{20})$R^{2'}$ y R^{20} es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) en donde Z^2 es N se pueden preparar, como alternativa, mediante el Esquema 4:

Esquema 4



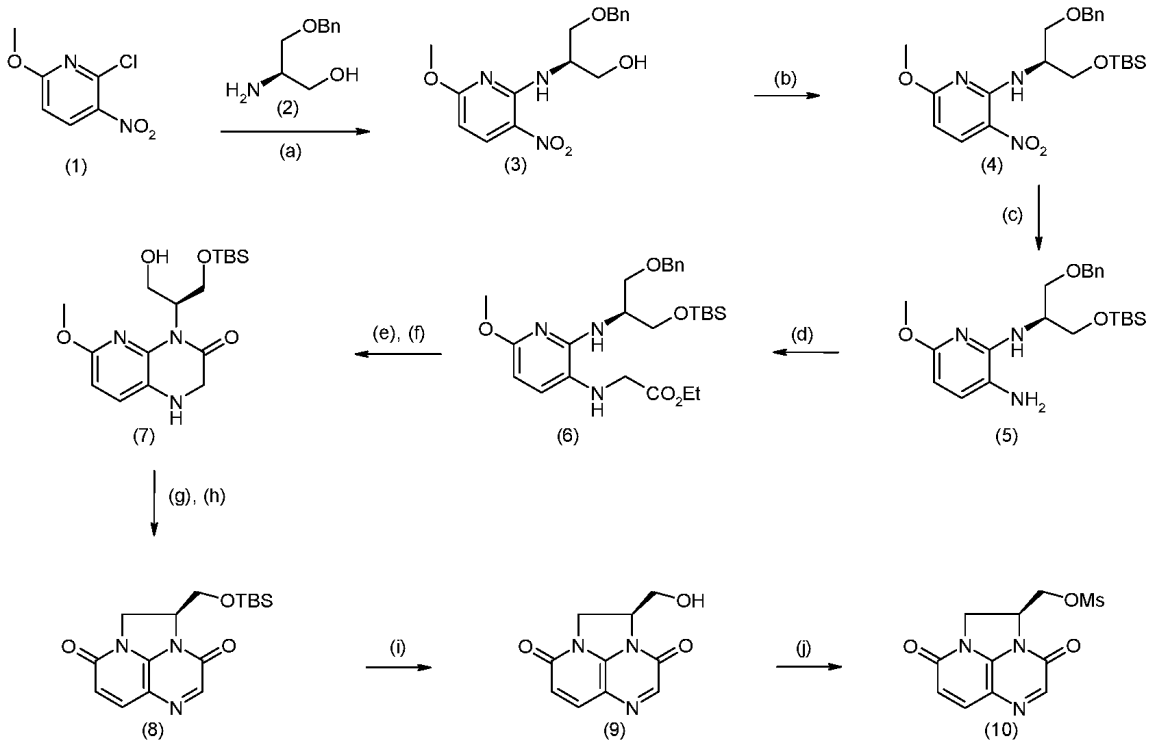
(a) 2-amino-1,3-propanodiol; (b) dimetoxipropano, ácido p-toluenosulfónico; (c) hidrógeno, paladio/carbón vegetal;

(d) bromoacetato de etilo, carbonato potásico; (e) hidruro de sodio; (f) bencilcloroformiato; (g) ácido acuoso; (h) anhídrido metanosulfónico; (i) hidrógeno, paladio/carbón vegetal; (j) MnO_2.

La reacción de nitropiridina (1) con 2-amino-1,3-propanodiol proporciona el diol (2) que se protege como acetal (3). La reducción del grupo nitro da la amina (4) que se alquila, proporcionando el éster (5). La ciclación se puede efectuar con hidruro de sodio, dando (6). Este se protege con un grupo carboxibencilo (CBz) (7) y luego se escinde, dando el diol (8). La ciclación con anhídrido metanosulfónico proporciona el mesilato (9), y la posterior hidrogenolisis del grupo CBz (10) y la subsiguiente oxidación con óxido de manganeso (II) da el mesilato intermedio de diona clave (11). Es posible cambiar el orden de las etapas para ir a través de (7a). El mesilato (11) se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) como se describe, en general, en el presente documento.

Los compuestos quirales de fórmula (I) en donde Z^2 es N se pueden preparar, como alternativa, mediante el Esquema 4A:

Esquema 4A



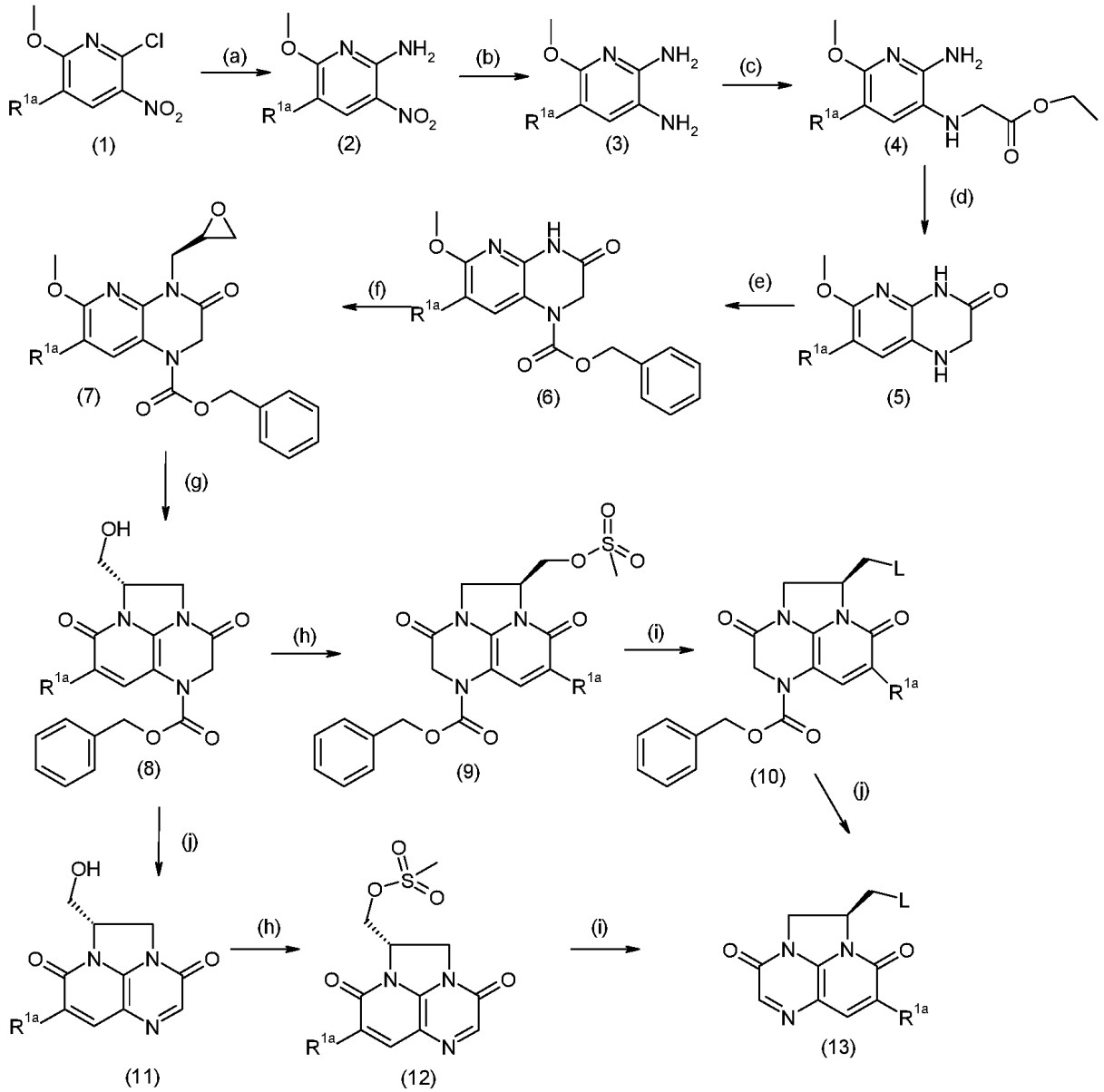
Bn = bencilo

(a) EtOH, reflujo; (b) TBS-Cl; (c) Cinc, ácido acético; (d) bromoacetato de etilo, carbonato potásico; (e) NaH; (f) hidrógeno, paladio/carbón vegetal; (g) MnO_2; (h) anhídrido metanosulfónico; (i) TFA; (j) anhídrido metanosulfónico.

La reacción de nitropiridina (1) con la amina quiral (2) da el producto intermedio (3). La protección de (3) con *terc*-butil-dimetilsililcloruro da (4). La reducción del grupo nitro da la amina (5), que se alquila, proporcionando el éster (6). La ciclación de (6) se puede efectuar con hidruro de sodio, y el posterior tratamiento con hidrógeno sobre un catalizador de paladio/carbón vegetal da el producto intermedio (7). La oxidación con óxido de manganeso (II) y el tratamiento con anhídrido metanosulfónico da (8). Este producto intermedio se puede desproteger con TFA, dando (9) y hacerse reaccionar con anhídrido metanosulfónico, dando (10). El mesilato (10) formado se puede convertir luego en el compuesto de fórmula (I) como se describe, en general, en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) en donde Z^1 es N se pueden preparar, como alternativa, mediante el Esquema 5:

Esquema 5



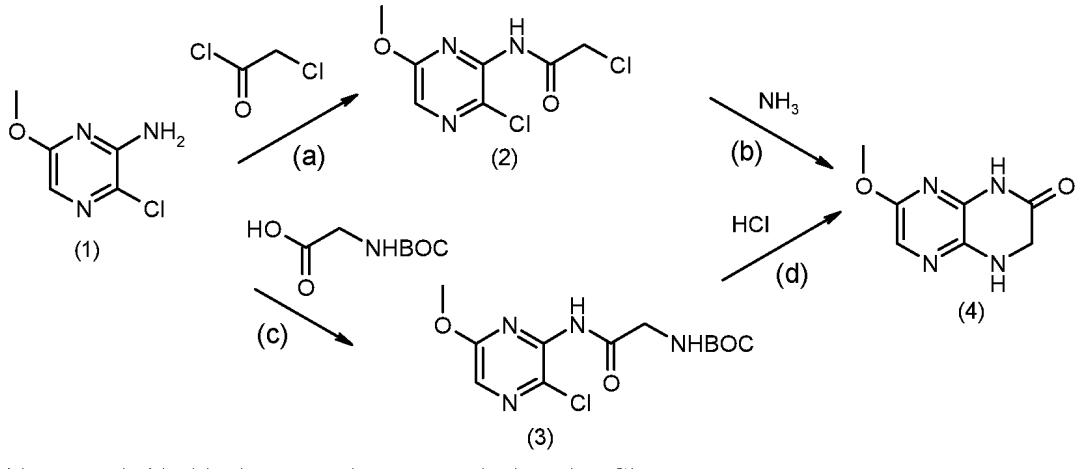
L es $–A(Q^{1})(Q^{2})$

(a) NH_3/MeOH; (b) hidrógeno, paladio/carbón vegetal; (c)) bromoacetato de etilo, carbonato potásico; (d) *terc*-butóxido de potasio; (e) CBzCl; (f) NaH, (*S*)-glicidil-nosilato; (g) DMF, calor; (h) cloruro de metanosulfonilo; (i) amina $H-A(Q^{1})(Q^{2})$, calor; (j) hidrógeno, paladio/carbón vegetal, luego MnO_2.

La reacción de nitropiridina (1) con amoniaco proporciona nitro-piridina (2) que se reduce en bis-anilina (3). La alquilación con bromoacetato de etilo seguida de la ciclación con *terc*-butóxido de potasio da (5). Este se protege con un grupo carboxibencilo, dando (6) que luego se puede hacer reaccionar con S-glicidil-nosilato ((2S)-2-oxiranilmetil-3-nitrobencenosulfonato) (disponible en el mercado), dando (7). La ciclación en condiciones térmicas da (8). La mesilación, el desplazamiento con una amina apropiada, la hidrogenolisis del grupo CBz (10) y la posterior oxidación con óxido de manganeso (II) dan (13). Como alternativa, la hidrogenolisis del grupo CBz (10) y la posterior oxidación con óxido de manganeso (II), seguida de la mesilación y el desplazamiento con una amina apropiada también da (13). Este se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) como se describe, en general, en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) en donde Z^1 y Z^2 son ambos N se pueden preparar mediante el Esquema 6:

Esquema 6



(a) cloruro de cloroacetilo; (b) amoniaco; (c) Boc-glicina; (d) HCl.

El compuesto (1) (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005), 15(24), 5446-5449) se convierte en (2) mediante acilación con cloruro de cloroacetilo, seguida por el tratamiento con amoniaco dando (4). Como alternativa, (1) se puede convertir en (3) mediante el acoplamiento con Boc-glicina seguido de la desprotección ácida, dando (4). El compuesto (4) se puede convertir luego en un compuesto de fórmula (I) por analogía con la conversión del compuesto (5) del Esquema 5.

Las interconversiones de $R^{1a,}$ $R^{1b,}$ $R^{2,}$ A y R^{5} son convencionales. En los compuestos que contienen un grupo hidroxi opcionalmente protegido, los grupos protectores hidroxi convencionales adecuados que se pueden retirar sin alterar el resto de la molécula incluyen grupos acilo y alquilsililo. Los grupos protectores N se retiran mediante métodos convencionales.

Las interconversiones de los grupos R^{1a} y R^{1b} se pueden llevar a cabo de manera convencional en los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, el metoxi R^{1a} o R^{1b} se puede convertir en hidroxi R^{1a} o R^{1b} mediante el tratamiento con litio y difenilfosfina (método general descrito en Ireland *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 7829) o HBr. La alquilación del grupo hidroxi con un derivado de alquilo adecuado que porta un grupo saliente tal como haluro, proporciona alcoxi sustituido con R^{1a} o $R^{1b.}$ Los halo R^{1a} o R^{1b} tales como bromo se pueden convertir en ciano mediante el tratamiento con cianuro de cobre (I) en N,N-dimetilformamida. Los carboxi R^{1a} o R^{1b} se pueden obtener mediante la hidrólisis convencional de ciano R^{1a} o $R^{1b,}$ y el carboxi se puede convertir en hidroximetilo mediante reducción convencional.

Los compuestos de fórmula HA-N(R^{20})$R^{2'}$ son compuestos conocidos o se pueden preparar de manera análoga a los compuestos conocidos; véanse, por ejemplo, los documentos WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047 y WO06014580, WO06134378, WO06137485, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 y WO08009700.

En los ejemplos, se pueden encontrar más detalles sobre la preparación de compuestos de fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas y formulaciones

Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención se pueden formular para administrarse de cualquier manera conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros compuestos antibacterianos/antituberculosos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para su administración por cualquier vía, e incluyen aquellas en una forma adaptada para su uso oral, tópico o parenteral, pudiéndose usar para el tratamiento de la infección bacteriana incluyendo la tuberculosis en mamíferos entre los que se incluyen los seres humanos.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, supositorios, cremas o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar en forma de, por ejemplo, pomadas, cremas o lociones, pomadas oculares y gotas oculares u óticas, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del

fármaco y emolientes en pomadas y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles tales como bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes de aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 % de la formulación. Más normalmente, constituirán hasta aproximadamente 80 % de la formulación.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

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

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en un vial o una ampolla adecuado y sellarlo.

Ventajosamente, se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, un conservante y agentes de tamponamiento en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y eliminarse el agua al vacío. El polvo liofilizado seco se sella luego en el vial, y se puede suministrar un vial adjunto de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede efectuar por filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante la exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, en la composición, se incluye un agente tensioactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Además, la cantidad del compuesto o de la composición de la presente invención administrada variará dependiendo del paciente y del modo de administración, y puede ser cualquier cantidad eficaz.

La pauta de tratamiento para la administración de los compuestos y/o de las composiciones de la presente invención también puede ser determinada fácilmente por los expertos habituales en la materia. La cantidad del compuesto y/o de la composición de la presente invención administrada puede variar en un amplio intervalo para proporcionarse, en una unidad de dosificación, una cantidad eficaz basándose en el peso corporal del paciente al día para lograr el efecto deseado.

Las composiciones pueden contener a partir de 0.1 % en peso, preferentemente de 10 a 60 % en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferentemente de 50 a 1.000 mg del principio activo.

La dosis empleada para el tratamiento de seres humanos adultos variará preferentemente de 100 a 3.000 mg al día, por ejemplo, 1.500 mg al día dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Dicha dosis corresponde a de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Adecuadamente, la dosis es de 5 a 30 mg/kg al día.

En particular, una composición de la presente invención se presenta como una dosis unitaria y se toma preferentemente de 1 a 5 veces al día, lo más preferentemente una vez al día para alcanzar el efecto deseado.

Los métodos de administración convencionales pueden ser adecuados para su uso en la presente invención.

Dependiendo del tratamiento que se esté efectuando, los compuestos y/o las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, intravascular, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o tópica. Preferentemente, la composición está adaptada para la administración oral.

Los compuestos y/o las composiciones preparados de acuerdo con la presente invención se pueden usar para tratar animales de sangre caliente tales como los mamíferos, que incluyen seres humanos.

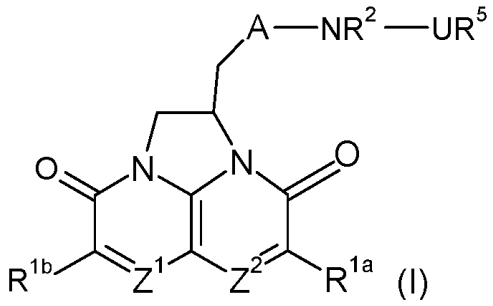
El compuesto de fórmula (I) puede ser el único agente terapéutico de las composiciones de la invención o una combinación con otros antibacterianos, incluyendo compuestos antituberculosos. Si el otro antibacteriano es una β-lactama, entonces, también se puede emplear un inhibidor de β-lactamasa.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por una amplia selección de organismos incluyendo tanto organismos Gram-negativos como Gram-positivos, tales como infecciones del tracto respiratorio superior y/o inferior, infecciones cutáneas y de tejidos blandos y/o infecciones del tracto urinario. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en el tratamiento de la tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Algunos compuestos de fórmula (I) pueden ser activos contra más de un organismo. Esto se puede determinar mediante los métodos descritos en el presente documento.

Métodos de tratamiento

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello nuevos compuestos tricíclicos que contienen nitrógeno y las correspondientes composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

En un aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

donde:

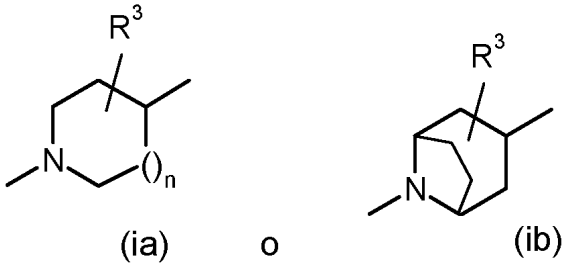
Z^1 y Z^2 se seleccionan, de manera independiente, entre CH y N;

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquiltio (C_{1-6}); trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi ; hidroxi opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) sustituido por alcoxi (C_{1-6}); alquilo (C_{1-6}) sustituido por alcoxi (C_{1-6}); hidroxialquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente sustituido en N por uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), formilo, alquilcarbonilo (C_{1-6}) o alquilsulfonilo (C_{1-6}); y aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-4});

siempre que R^{1a} y R^{1b} sean H cuando Z^2 o Z^1 sea N, respectivamente;

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y como se define más adelante;

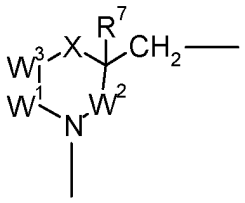
A es un grupo (i):



(ia) o (ib)

en donde: R^3 es como se ha definido para R^{1a} y R^{1b} o es oxo, y n es 1 o 2; o

A es un grupo (ii)



(ii)

W^1, W^2 y W^3 son CR^{4R8}

o W^2 y W^3 son CR^{4R8} y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.

X es O, CR^{4R8} o NR^6;

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

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

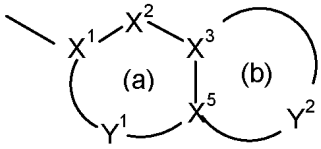
R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6});

Y es $CR^{4R8C}H_2$; $CH_{2C}R^{4R8}$; (C=O); CR^{4R8}; $CR^{4R8(}$C=O); o (C=O)CR^{4R8};

o cuando X es CR^{4R8}, R^8 y R^7 representan conjuntamente un enlace;

U se selecciona entre CO y CH_2, y

R^5 es un sistema de anillos bicíclico carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



(B)

que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, en donde

al menos uno de los anillos (a)y (b) es aromático;

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

X^2 es N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO o CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o puede ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

X^3 y X^5 son, de manera independiente, N o C;

Y^1 es un grupo enlazador de 0 a 4 átomos , seleccionándose cada uno de los átomos, de manera independiente, entre N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO y CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o pudiendo ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

Y^2 es un grupo enlazador de 2 a 6 átomos, seleccionándose cada átomo de Y^2, de manera independiente, entre N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático, o pudiendo ser además CR^{14R15} cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona, de manera independiente, entre: H; alquiltio (C_{1-4}); halo; carboxialquilo (C_{1-4}); alquilo (C_{1-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}); hidroxi; hidroxialquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); nitro; ciano; carboxi; amino o aminocarbonilo opcionalmente mono- o di sustituido por alquilo (C_{1-4}); o

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

cada R^{13} es, de manera independiente, H; trifluorometilo; alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C1-6), halo o trifluorometilo; alquenilo (C_{2-4}); alcoxicarbonilo (C_{1-4}); alquilcarbonilo (C_{1-4}); alquilsulfonilo (C_{1-6}); aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente mono o disustituido por alquilo (C_{1-4}); y

cada x es, de manera independiente, 0, 1 o 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método donde, en el compuesto de Fórmula I:

(i) Z^1 y Z^2 son ambos CH;

(ii) Z^1 es N y Z^2 es CH; o

(iii) Z^1 es CH y Z^2 es N.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método donde R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno como se ha definido para el compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método en donde, en el compuesto de Fórmula I:

A es (ia), n es 1 y R^3 es H o hidroxi en la posición 3;

A es (ii), X es CR^{4R8} y R^8 es H y R^4 es H o OH; o

A es (ii), X es O, R^7 es H y $W^{1,}$ W^2 y W^3 son cada uno CH_2.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método donde A es piperidin-4-ilo o pirrolidin-4-ilmetilo como se ha definido para el compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método en donde U es CH_2 como se ha definido para el compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método donde, en el compuesto de Fórmula I:

R^5 es un anillo heterocíclico aromático (B) que tiene de 8 a 11 átomos por anillo que incluyen de 2 a 4 heteroátomos de los cuales al menos uno es N o $NR^{13,}$ en donde Y^2 contiene de 2 a 3 heteroátomos, uno de los cuales es S y de 1 a 2 son N, con un N enlazado a $X^{3,}$ o

el anillo heterocíclico (B) tiene el anillo (a) aromático seleccionado entre benzo, pirido, piridazino y pirimidino opcionalmente sustituidos y el anillo (b) no aromático, e Y^2 tiene de 3 a 5 átomos, que incluyen al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} enlazado a X^5 donde R^{13} es distinto de hidrógeno, y bien NHCO enlazado a través de N a X^3 u O, S, CH_2 o NH enlazado a $X^{3.}$

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método donde, en el compuesto de Fórmula I:

R^5 se selecciona entre:

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilo;

3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilo;

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo;

[1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilo;

6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo;

2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilo;

3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilo;

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo;

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-ilo; o

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método en donde, en el compuesto de Fórmula I:

A se selecciona entre:

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(1,3-Dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

7-[({1-[(4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo;

1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*S*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-4-metil-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-Metil-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(7-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-

triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-[1,4]oxatiepino[2,3-*c*]piridin-8-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(4-Cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

7-{[(1-{[(2*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(4-Fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[((2*S*)-2-{[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-4-morfolinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-cromen-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-cromen-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(5-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[((3*S*)-3-{[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

7-{[(1-{[(1*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(2-oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

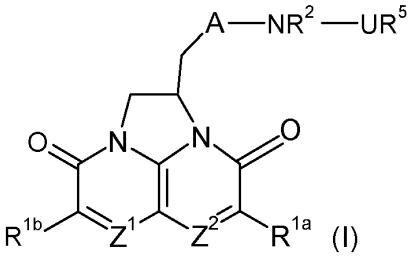
(1*R*)-1-[(4-{[(2-oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona; o1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona;

o una base libre de un compuesto de la Tabla 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I):

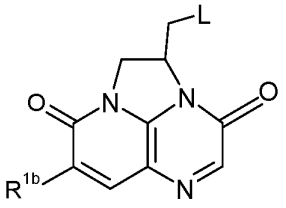


(I)

en donde los sustituyentes A, R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^5, Z^1 y Z^2 son como se define en la reivindicación 1; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

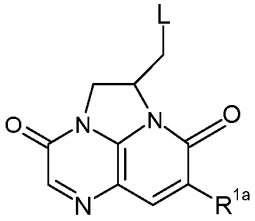
En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de:

Fórmula (IIIA):



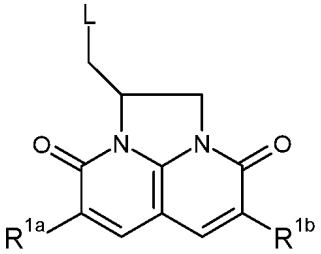
(IIIA) ;

Fórmula (IIIB):



(IIIB) ; o

Fórmula (8):

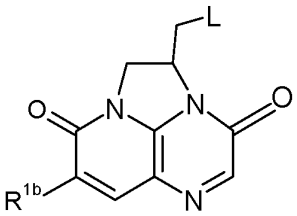


(8)

en las que L es –A-N(R^{20})$R^{2'}$ y R^{20} es hidrógeno, $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en el mismo y A, R^2, R^{1a} y R^{1b} son como se define en la reivindicación 1.

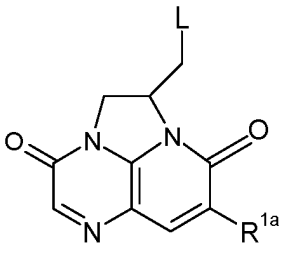
En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de:

Fórmula (IIIA):



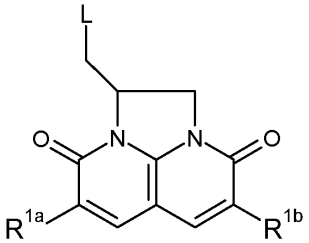
(IIIA) .

Fórmula (IIIB):



(IIIB) ; o

Fórmula (8):

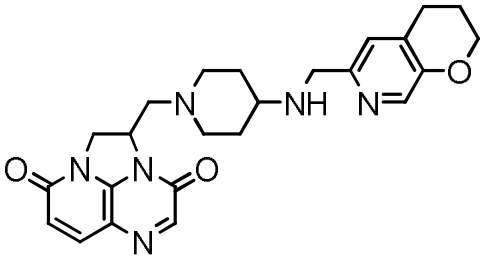


(8)

en las que L es –A-N(R^{20})$R^{2'}$ y R^{20} es hidrógeno, $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en el mismo y A, $R^{2,}$ R^{1a} y R^{1b} son como se define en la reivindicación 1; y

excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s.

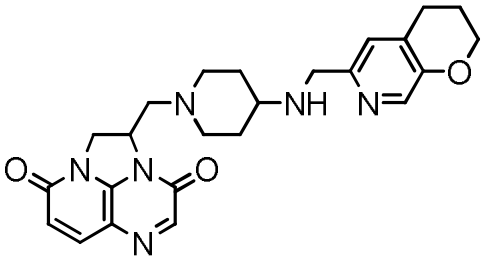
La presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto como el siguiente:



; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

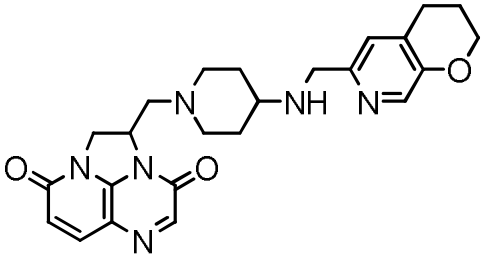
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto como el siguiente:



.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto:

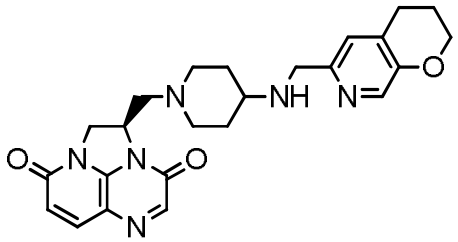


; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

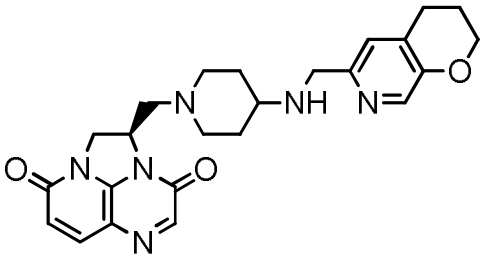
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona:



; o

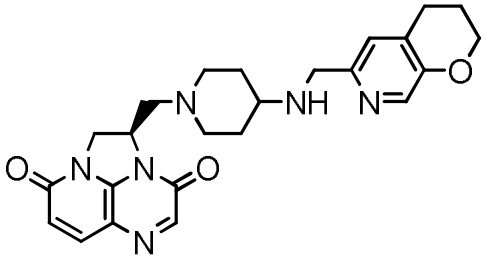
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona:



En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* que comprende administrar a un sujeto en necesidad de ello una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona:



; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos expuestos a continuación son ilustrativos de la presente invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos proporcionan orientación al experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que se pueden realizar varios cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu ni del alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos de Fórmula (I) y la actividad de ciertos compuestos de Fórmula (I) contra diversos organismos bacterianos entre los que se incluye *Neisseria gonorrhoeae*.

Ejemplos y experimentación

General

Abreviaturas de los ejemplos:

MS = espectro de masas

ES = espectroscopia de masas por electronebulización

LCMS/LC-MS = espectroscopia de masas por cromatografía líquida

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

TA = temperatura ambiente

Rf = factor de retención.

En el presente documento, también se abrevia el nombre de algunos reactivos. TFA se refiere a ácido trifluoroacético, THF se refiere a tetrahidrofurano, Pd/C se refiere a catalizador de paladio sobre carbono, DCM se refiere a diclorometano, MeOH se refiere a metanol, DMF se refiere a dimetilformamida, EtOAc se refiere a acetato de etilo, DDQ se refiere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, $NaBH(OAc)_3$ se refiere a triacetoxiborohidruro de sodio, $Pd_2(dba)_3$ se refiere a tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN de ^1H) se registraron a 400 o 250 MHz, y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, td = triplete de dobletes, ap = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electronebulización (ES). Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Carbonato MP se refiere a carbonato de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso (Argonaut Technologies). Amberlyst®A21 es una resina macrorreticular, débilmente básica, con funcionalidad alquilamina, ®Marca registrada de Rohm & Haas Co.

La mezcla AD α se prepara mezclando osmiato de potasio ($K_2OsO_4.2H_2O$) (0.52 g), (3a,9R,3'''a,4'''b,9'''R)-9,9'-[1,4-ftalazindiilbis(oxi)]bis[6'-(metiloxi)-10,11-dihidrocinconan] [$(DHQ)_2PHAL$] (5.52 g), y a continuación, añadiendo ferricianuro de potasio [$K_3Fe(CN)_6$] (700 g) y carbonato de potasio en polvo (294 g). Esta mezcla se agita en un mezclador durante 30 minutos. Esto proporciona aproximadamente 1 kg de mezcla ADα , que se encuentra disponible en el mercado en Aldrich. Véase K. Barry Sharpless *et al, J. Org. Chem*., 1992, **57** (10), 2771. La mezcla AD β es la mezcla correspondiente preparada con (9*S*,9'''*S*)-9,9'-[1,4-ftalazindiilbis(oxi)]bis[6'-(metiloxi)-10,11-dihidrocinconan] [$(DHQD)_2PHAL$].La mezcla AD α/β se refiere una mezcla 1:1 de la mezcla α y β.

Celite® es un coadyuvante de filtración compuesto de sílice de diatomeas lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

El cartucho SCX es una columna de intercambio iónico que contiene resina de intercambio catiónico fuerte (ácido bencenosulfónico) suministrada por Varian, EE.UU.

Chiralpak IA y Chiralpak AS-H son columnas de HPLC quirales a base de polisacáridos (Chiral Technologies Inc.). La columna Chiralpak AS-H comprende amilosa tris[(S)-α-metilbencilcarbamato] recubierta sobre 5 μm de sílice. La columna Chiralpak IA comprende sílice para columna preparativa (tamaño de partícula de 5 μm, DI de 21 mm x L de 250 mm) inmovilizada con amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato). Las columnas Chiralpak AD y AD-H comprenden sílice para columnas preparativas (tamaño de partícula de 5 μm para AD-H y tamaño de partícula de 10 μm para AD, DI de 21 mm x L de 250 mm; tamaño de partícula de 20 μm para AD, DI de 101 mm x L de 250 mm) recubierta con amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) (Chiral Technologies EE.UU.). Los tiempos de retención medidos dependen de las condiciones exactas de los procedimientos cromatográficos. Cuando se citan en los siguientes ejemplos, indican el orden de elución. La columna C-18 de 5 micrómetros Kromasil (21 mm x 250 mm) comprende octadecilsilano enlazado químicamente a gel de sílice porosa de 5 micrómetros.

Como el experto en Química sabrá, las referencias a las preparaciones llevadas a cabo de una manera similar a, o mediante el método general de, otras preparaciones, pueden englobar variaciones en los parámetros de rutina tales como el tiempo, la temperatura, las condiciones del tratamiento, los cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

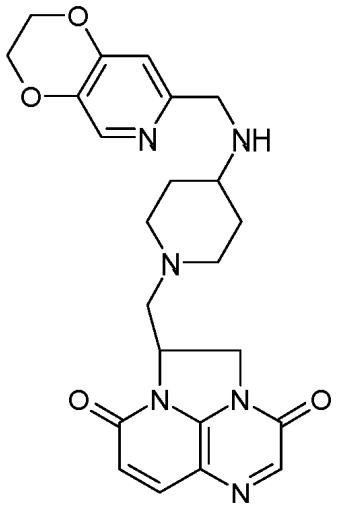
Las reacciones en las que participan hidruros metálicos incluyendo hidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de di-isobutilaluminio, hidruro de sodio, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio se llevan a cabo en

atmósfera de argón u otro gas inerte.

Los ejemplos 1-38 y 40-79 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

Dihidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) 6-Cloro-3-nitro-N-2-propen-1-il-2-piridinamina

Se preparó mediante una modificación del método de Schmid, S., *et al*, "Synthesis" (2005), (18), 3107-3118. Se enfrió una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (8.0 g, 41.45 mmol) en diclorometano anhidro (180 ml) hasta -15 ºC, en atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (6.0 ml, 43 mmol) y luego se añadió alilamina (3.23 ml, 43 mmol) en pequeñas porciones durante 3 horas, manteniendo la temperatura a -15 ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche, tiempo durante el cual se calentó hasta la temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción con ácido cítrico acuoso 0.2 M (100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó, obteniéndose un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un acetato de etilo de 0 a 50 % en hexano, dando un sólido amarillo (7.49 g, 85 %).

$C_8H_8ClN_3O_2$ requiere 213, MS (ES+) m/z 214, 216(MH^+).

(b) 3-(Bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-5(1H)-ona

Se preparó mediante una modificación del método de Schmid, S., *et al*, "Synthesis" (2005), (18), 3107-3118. Se trató una solución de 6-cloro-3-nitro-*N*-2-propen-1-il-2-piridinamina (20 g, 93.6 mmol) en clorobenceno (500 ml) con una solución que contenía bromo (4.75 ml, 92.7 mmol) en clorobenceno (100 ml), gota a gota durante 4.5 horas, manteniendo T < 26 ºC con enfriamiento cuando fue necesario. Se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con hexano (200 ml) y luego se vertió la mezcla de reacción en hexano (1000 ml). Tras 15 minutos, se recogió el precipitado de color naranja mediante filtración y se lavó con hexano (250 ml), dando 26.6 g de un sólido naranja (bromuro de 3-(bromometil)-5-cloro-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-α]piridin-1-io). Este producto intermedio se añadió, durante 45 minutos, a una mezcla rápidamente agitada de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1000 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se agitó la mezcla de color rojo brillante durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo (200 ml) y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se evaporaron dando el producto en forma de un sólido marrón (18.3 g, contiene 40 % de 6-bromo-3-(bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-α]piridin-5(1*H*)-ona).

$C_8H_8BrN_3O_3$ requiere 273. MS (ES+) m/z 274, 276(MH^+).

(c) {1-[(8-Nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una suspensión de una mezcla 3:2 de 3-(bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-α]piridin-5(1*H*)-ona y 6-bromo-3-(bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-α]piridin-5(1*H*)-ona (18.2 g) con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (26.6 g, 132.8 mmol) en acetonitrilo (900 ml) y luego piridina (10.7 ml, 132 mmol). Se calentó la mezcla a 60 ºC en atmósfera de argón durante 17 horas y luego se calentó a 70 ºC durante 2 horas, se enfrió y se evaporó hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se retiró el precipitado amarillo espeso mediante filtración y se lavó bien con éter dietílico. Se evaporó el material filtrado a sequedad y se dividió el residuo entre cloroformo (500 ml) y

agua (200 ml). Se retiró el material no disuelto mediante filtración y se lavó con cloroformo (100 ml). Se separaron las capas del material filtrado y se lavó la capa acuosa con cloroformo (200 ml). Se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de una frita hidrófoba y se evaporaron, obteniéndose una goma de color amarillo oscuro que se cromatografió eluyendo con acetato de etilo de 0 a 100 % en hexano, y luego metanol de 0 a 30 % en acetato de etilo, dando un sólido amarillo (10.98 g).

$C_{18}H_{27}N_5O_5$ requiere 393, MS (ES+) m/z 394(MH^+).

(d) {1-[(3,8-Dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il)metil]-4-piperidinil}carbonato de 1,1-dimetiletilo

Se hidrogenó una suspensión de {1-[(8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (2.0 g, 5.08 mmol) y carbonato potásico anhidro (700mg, 5.06 mmol) en alcohol absoluto (150 ml) a presión atmosférica en presencia de Pd a 10 % sobre C (1 g) durante 4 horas. Se filtró la reacción a través de Keiselguhr, se lavó bien con etanol (100 ml) y se hizo reaccionar la mezcla de color morado oscuro de inmediato mediante el tratamiento con carbonato potásico anhidro (1.4 g, 10 mmol) y bromoacetato de etilo (550 µ, 4.95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se calentó a 60 ºC durante 30 minutos. Tras 45 minutos, se añadieron otros 0.25 ml de bromoacetato de etilo y se calentaron a 60ºC durante 1.5 horas. Se añadieron 0.25 ml de bromoacetato de etilo y se volvió a calentar la reacción a 60 ºC durante 1 hora. Se filtró la reacción a través de Keiselguhr y se evaporó a sequedad. Se destiló la mezcla azeotrópicamente con cloroformo y luego se cromatografió eluyendo con acetato de etilo de 0 a 100 % en hexano y luego con metanol de 0 a 20 % en acetato de etilo. Una segunda purificación eluyendo con metanol de 0 a 50 % en acetato de etilo dio una goma oscura (37 mg, 1.6 %).

$C_{20}H_{27}N_5O_2$ requiere 401, MS (ES+) m/z 402(MH^+).

(e) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se trató solución de {1-[(3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (37 mg, 0.092 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) con TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó a sequedad, se mezcló con diclorometano anhidro y se evaporó, obteniéndose una goma oscura. Se disolvió esta goma en diclorometano:metanol 1:1 (10 ml) y se trató con resina de carbonato MP (600 mg) y se agitó durante 1.5 horas. Se filtró la reacción y se lavó la resina con diclorometano:metanol 1:1 (30 ml) y se evaporó el filtrado a sequedad. La purificación sobre una columna SCX de 5 g eluyendo con un gradiente de metanol a amoniaco metanólico 2 N dio el producto en forma de una goma. La posterior evaporación del éter dietílico dio el producto en forma de un sólido marrón (22.8 mg, 82 %).

$C_{15}H_{19}N_5O_2$ requiere 301., MS (ES+) m/z 302(MH^+).

(f) Compuesto del título

Se trató una solución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2,5a,8b-tetrahidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (22.8 mg, 0.0757 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) y metanol anhidro (0.6 ml) con 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (12.5 mg, 0.076 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 2(c) o el documento WO03/087098, Ejemplo 19(d)), y se agitó, en atmósfera de argón, durante 15 minutos y luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0.226 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A continuación, se trató la reacción con una porción más de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (2 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg) y se agitó la mezcla durante 4 horas, se trató con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con diclorometano:metanol 9:1 (2 x 10 ml). Se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de una frita hidrófoba y se evaporaron, obteniéndose una goma de color marrón que se cromatografió eluyendo con metanol de 0 a 30 % en diclorometano, dando la base libre del compuesto del título en forma de una goma amarilla (20.6 mg, 60 %).

$C_{23}H_{26}N_6O_4$ requiere 450, MS (ES+) m/z 451(MH^+).

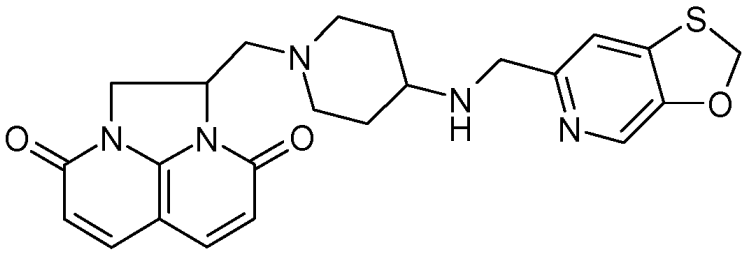
RMN de ^1H (250 MHz) δ($CDCl_3$) 1.38-1.54 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.19-2.36 (2H, m), 2.54-2.73 (3H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.26-4.61 (6H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 6.33 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.87 (1H, s) y 8.10 (1H, s)

La base libre del compuesto del título se disolvió en diclorometano anhidro (2 ml) y metanol anhidro (0.5 ml), y se trató con HCl 1 M en éter dietílico (0.5 ml). Se añadió éter dietílico (5 ml) y se enfrió la suspensión. Tras centrifugar, se retiró el disolvente y se secó el sólido dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (23.5 mg).

$C_{23}H_{26}N_6O_4$ requiere 450, MS (ES+) m/z 451(MH^+).

Ejemplo 2

Hidrocloruro de 1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) *N*-(6-Cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida

Se trató una solución de 6-cloro-2-piridinamina (13.776 g, 107 mmol) en tolueno (100 ml) y trietilamina (16.28 ml, 118 mmol) a 50 ºC en atmósfera de argón con cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (13.81 ml, 112 mmol). Luego se agitó la reacción a 50 ºC durante 4 h y luego a TA durante 18 h. A continuación, se añadió HCl 2 M (200 ml) y se extrajo la mezcla con éter dietílico (3 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en forma de un sólido marrón (21.005 g, 92 %).

MS (ES+) m/z 213/215 (MH^+).

(b) *N*-(3-Bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida

Se trató una solución de *N*-(6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida (4.83 g, 22.7 mmol) en THF (40 ml) a -78 ºC en atmósfera de argón con n-butil-litio (20 ml, 2.5 M en Hexanos, 50 mmol) durante 10 min y luego se dejó calentar hasta 0 ºC, se agitó a 0 ºC durante 3 h y luego se volvió a enfriar hasta -78 ºC. A continuación, se trató la reacción gota a gota con dibromoetano (2.057 ml, 23.9 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con agua (5 ml), se agitó a TA durante 5 min, se trató con más agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y el residuo se cromatografió (acetato de etilo de 0-25 %:Hexano), dando el producto en forma de un sólido amarillo (3.489 g, 53 %).

MS (ES+) m/z 291/293/295 (MH^+).

(c) *N*-(3-Bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida

Se trató una solución de *N*-(3-bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida (2.305 g, 7.907 mmol) en DMF (40 ml) a 0 ºC en atmósfera de argón con hidruro de sodio (0.696 g, 17.395 mmol) y luego se dejó calentar hasta TA durante 0.25 h, se agitó a TA durante 0.25 h y luego se trató con yoduro de alilo (1.61 ml, 17.395 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se trató la reacción con agua (10 ml), se concentró hasta aproximadamente 5 ml, se trató con más agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y el residuo se cromatografió (acetato de etilo a 0-20 %:Hexano), dando el producto en forma de un aceite amarillo que solidificó, obteniéndose un sólido blanquecino (5.324 g, 67 %).

MS (ES+) m/z 331/333/335 (MH^+).

(d) *N*-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida

Se trató una solución de *N*-(3-bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida (12.388 g, 37.370 mmol) en metanol (100 ml) a TA en atmósfera de argón con solución de metóxido de sodio (25 % p/v en metanol, 17.76 g, 82.212 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 42 h. A continuación, se enfrió la reacción, se trató con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$) y se evaporaron, dando el producto (10.918 g, 89 %).

MS (ES+) m/z 327/329 (MH^+).

(e) *N*-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-2,2-dimetilpropanamida

Se trató una solución de *N*-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida (1.246 g, 3.81 mmol) en *terc*-butanol (40 ml) a TA en atmósfera de argón con agua (40 ml) y luego con mezcla AD α (2.86 g) y mezcla AD β (2.86 g), y se agitó a TA durante 18 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (40 ml), se agitó durante 10 min, se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), y se evaporaron dando el producto en bruto (1.728 g, 126 %) que contenía *terc*-butanol residual.

MS (ES+) m/z 361/363 (MH^+).

(f) *N*-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]propanamida

Se trató una solución de *N*-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-2,2-dimetilpropanamida (7.628 g, 21.130 mmol) en DCM (100 ml) y piridina (3.407 ml, 42.26 mmol) a -78 ºC en atmósfera de argón con una solución de trifosgeno (6.27 g, 21.130 mmol) en DCM (20 ml) durante 5 min, y luego se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó a TA durante 30 min. A continuación, se trató cuidadosamente la reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), y se evaporaron y se cromatografiaron (acetato de etilo a 0-50 %:Hexano) dando el producto en forma de un sólido blanco (5.722 g, 70 %).

MS (ES+) m/z 387/389 (MH^+).

(g) (2*E*)-3-[2-{(2,2-Dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propanoato de butilo

Se trató una mezcla de *N*-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]propanamida (5.722 g, 14.722 mmol), $Pd(PtBu_3)_2$ (151 mg, 0.296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0.149 mmol), en 1,4-dioxano (40 ml) con N,N'-diciclohexilmetilamina (3.48 ml, 16.265 mmol) y n-butil-acrilato (2.54 ml, 17.743 mmol), y luego se calentó la mezcla a 80ºC durante 1 h. A continuación, se enfrió la reacción, se trató con agua (200 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), y se evaporaron y se cromatografiaron (acetato de etilo a 0-50 %:Hexano) dando el producto en forma de un aceite amarillo (6.156 g, 96 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

(h) 3-[2-{(2,2-Dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo

Se trató una solución de (2*E*)-3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propanoato de butilo (6.156 g, 14.184 mmol) en etanol (200 ml) con paladio sobre carbono (pasta a 10 %, 1.23 g) y luego se agitó la mezcla a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, eluyendo con más etanol (200 ml). Después, se evaporó la materia orgánica filtrada, dando el producto en forma de un aceite amarillo (6.065 g, 98 %).

MS (ES+) m/z 437 (MH^+).

(i) 1-(2,3-Dihidroxipropil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona

Se trató una solución de 3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo (6.065 g, 13.911 mmol) en metanol (100 ml) con HCl acuoso concentrado (12 M, 50 ml) y luego se calentó a reflujo durante 48 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50 ml, se neutralizó con carbonato potásico y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), y se evaporaron dando el producto en bruto en forma de un aceite amarillo (2.325 g, 66 %).

MS (ES+) m/z 279 (MH^+).

(j) 7-(Metiloxi)-1-(2-oxiranilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona

Se trató una solución de 1-(2,3-dihidroxipropil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (2.325 g, 9.226 mmol) en DCM (40 ml) y trietilamina (1.915 ml, 13.839 mmol) a 0 ºC en atmósfera de argón con cloruro de metanosulfonilo (0.714 ml, 9.226 mmol), y se agitó a 0 ºC durante 0.5 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), y se evaporaron. Luego se disolvió el residuo en metanol (50 ml), y se trató con carbonato potásico (6.366 g, 46.130 mmol) y se agitó a TA durante 15 min. A continuación, se trató la mezcla de reacción con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (acetato de etilo a 0-100 %:Hexano) dando el producto en forma de un aceite amarillo (428 mg, 20 %).

MS (ES+) m/z 235 (MH^+).

(k) (1-{2-Hidroxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-imetiletilo

Se calentó una solución de 7-(metiloxi)-1-(2-oxiranilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (428 mg, 1.829 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (366 mg, 1.829 mmol) en DMF (2 ml) en atmósfera de argón a 120 ºC durante 1 h. A continuación, se evaporó la mezcla y se cromatografió (metanol a 0-10 %/DCM), dando el producto en forma de un aceite amarillo (301 mg, 38 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

(l) {1-[(4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de (1-{2-hidroxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (301 mg, 0.694 mmol) en cloroformo (10 ml) y trietilamina (0.24 ml, 1.735 mmol) a TA en atmósfera de argón con anhídrido metanosulfónico (242 mg, 1.388 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se trató con yoduro de sodio (520 mg, 3.47 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 0.25 h. Después se enfrió la mezcla, se evaporó y luego se trató con agua (200 ml), se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-10 %/DCM), dando el producto en forma de un aceite naranja (194 mg, 70 %).

MS (ES+) m/z 403 ($MH^{+)}$.

(m) {1-[(4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (194 mg, 0.0.483 mmol) (301 mg, 0.694 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) con DDQ (164 mg, 0.724 mmol), y se agitó a 60 ºC durante 24 h. Se añadió más DDQ (164 mg, 0.724 mmol) y se agitó la reacción durante otras 2 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa de carbonato potásico a 5 % (100 ml), se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$) y se evaporaron dando el producto en forma de un aceite naranja (159 mg, 82 %).

MS (ES+) m/z 401 ($MH^{+)}$.

(n) Dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató una solución de 1,1-dimetiletilo {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de (159 mg, 0.398 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (2 ml) en atmósfera de argón a TA con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se secó la reacción y se evaporó dando el producto en forma de un sólido amarillo (138 mg, 93 %).

MS (ES+) m/z 301 ($MH^{+)}$.

(o) Compuesto del título

Se trató una mezcla de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (49 mg, 0.131 mmol) en DCM (2 ml) y metanol (0.1 ml) en atmósfera de argón a TA con trietilamina (58 μl, 0.419 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h antes de la adición de [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (22 mg, 0.131 mmol). Luego se agitó la mezcla a TA durante 1 h antes de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (56 mg, 0.262 mmol). Se agitó la reacción a TA durante otras 0.5 h antes de la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando el producto en forma de un aceite transparente (28 mg, 47 %).

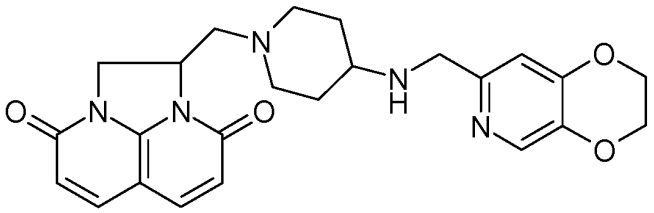
MS (ES+) m/z 452 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.38-1.48 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 2.15-2.37 (2H, m) 2.45-2.60 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 5.74 (2H, s), 6.22-6.32 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.99 (1H, s).

La base libre del compuesto del título en metanol y cloroformo se convirtió en la sal hidrocloruro mediante la adición de un equivalente de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguida de la evaporación a sequedad.

Ejemplo 3

Hidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Método A

Se trató una mezcla de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (36 mg, 0.0965 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 2(n)) en DCM (2 ml) y metanol (0.1 ml) en atmósfera de argón a TA con trietilamina (43 µl, 0.309 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h antes de la adición de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144 Ejemplo 2(c) o el documento WO03/087098 Ejemplo 19(d))) (16 mg, 0.0965 mmol). Luego se agitó la mezcla a TA durante 1 h antes de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (41 mg, 0.193 mmol). Se agitó la reacción a TA durante otras 0.5 h antes de la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un aceite transparente (24 mg, 55 %).

MS (ES+) m/z 450 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.19-2.35 (2H, m) 2.49-2.72 (3H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.22-4.51 (5H, m) 4.52-4.60 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.45-7.53 (2H, m), 8.04 (1H, s).

La base libre del compuesto del título en metanol y cloroformo se convirtió en la sal hidrocloruro mediante la adición de un equivalente de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguida de la evaporación a sequedad.

Método B

(a) Ácido 2-bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanoico

Se disolvieron *O*-(fenilmetil)serina racémica (5 g, 25.6 mmol) y bromuro de potasio (10.7 g, 89.6 mmol) en H_2SO_4 enfriado con hielo (2.5 N), y se trataron con una solución de nitrito de sodio (2.65 g) en agua (30 ml) durante 50 minutos (manteniendo la temperatura de reacción <4 ºC). Luego se agitó la reacción a 0 ºC durante 45 minutos y luego a TA durante 1 h, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en forma de un aceite amarillo (6 g, 90 %).

MS (ES+) m/z 259/261 ($MH^{+)}$.

(b) 2-Bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato de metilo

Se trató una solución de ácido 2-bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanoico (6 g, 23.2 mmol) en metanol (40 ml) a TA en atmósfera de argón con cloruro de tionilo (1.7 ml, 23.2 mmol), y después se agitó la reacción a TA durante 3 h y luego se evaporó, dando producto en forma de un aceite amarillo (6.3 g, 99 %).

MS (ES+) m/z 273/275 ($MH^{+)}$.

(c) 2-[4-((2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-3-[(fenilmetil)-oxi]propanoato de metilo

Se calentó una mezcla de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1.087 g, 3.11 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004/058144, Ejemplo 99(h)), 2-bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato de metilo (1.0 g, 3.66 mmol) y carbonato potásico (0.860 g, 6.22 mmol) en DMF (50 ml) hasta 80 ºC, y se agitó en atmósfera de argón durante 2.5 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con DCM (5 x 100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cromatografió, eluyendo con EtOAc a 0-100 %/éter de petróleo 40-60. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida. Luego se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida, proporcionando producto (618 mg, rendimiento de 35 %).

MS (ES+) m/z 542 ($MH^{+)}$.

(d) (2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidroxi-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 2-[4-((2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato de metilo (618 mg, 1.141 mmol) en THF seco (8 ml) a -78 ºC en Ar, se añadió $LiAlH_4$ (1.312 ml, 1.312 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta ~-10 ºC durante 2 h. Luego se agitó la mezcla a 0 ºC durante 2 h antes de la adición de agua (0.1 ml), luego de hidróxido de sodio (0.18 ml, 0.360 mmol) y luego de agua (0.2 ml). A continuación, se agitó la mezcla durante otras 2 h a TA. Se filtró la mezcla resultante y se lavó con THF (100 ml). Se evaporaron las fracciones filtradas y lavadas combinadas a presión reducida, proporcionando el producto (0.519 g, rendimiento de 89 %).

MS (ES+) m/z 514 ($MH^{+)}$.

(e) [1-(2-Cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidroxi-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0.292 mmol) y trietilamina (0.049 ml, 0.350 mmol), en DCM (5 ml) a 0 ºC con cloruro de metanosulfonilo (0.025 ml, 0.321 mmol). Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadieron otros 0.2 eq de trietilamina y 0.4 eq de cloruro de metanosulfonilo, y se agitó la reacción durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (20 ml) y se trató con agua (2 ml). Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM (50 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (101 mg, 65 %), que se usó sin purificación adicional.

MS (ES+) m/z 532/534 ($MH^{+)}$.

(f) (2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Método 1: se añadió gota a gota una solución de [1-(2-cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (101 mg, 0.190 mmol) en DMF (10 ml) a una solución de la sal sodio de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (33.8 mg, 0.190 mmol) en DMF) (10 ml) (preparada a partir de la adición de hidruro de sodio (9.11 mg, 0.228 mmol) a 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (33.8 mg, 0.190 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(e)) en DMF(10 ml)). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante toda la noche en Ar. A continuación, se calentó la reacción hasta 60 ºC y se agitó a esta temperatura en Ar durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se añadió un eq más de hidruro de sodio (9.11 mg, 0.228 mmol) con agitación en atmósfera de argón. Se agitó la reacción a TA durante 72 h.

Método 2: se añadió gota a gota una solución de [1-(2-cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (343 mg, 0.645 mmol) en DMF (10 ml) a una solución de la sal sodio de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (138 mg, 0.774 mmol) (preparada a partir de la adición de hidruro de sodio (60 %, 38.7 mg, 0.967 mmol) a 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (138 mg, 0.774 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(e)) en DMF (10 ml)). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de argón.

Se combinaron las mezclas de reacción del Método 1 y Método 2, y se eliminó la DMF a presión reducida. El residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y agua (20 ml), y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y retiraron a presión reducida. Se cromatografió el producto en bruto, eluyendo con EtOAc a 0-100 %/hexano. Se combinaron las fracciones apropiadas, dando dos lotes de producto (lote 1: 167 mg, 38 %) y (lote 2: pureza inferior, 78 mg, 18 %).

MS (ES+) m/z 674 ($MH^{+)}$.

(g) (2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidroxi-1-{[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se hidrogenó una solución de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (167 mg, 0.248 mmol) en etanol (20 ml) a la presión de 1 atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 9 días. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó con etanol. Se evaporaron las fracciones filtradas y lavadas combinadas a presión reducida, proporcionando el producto (162 mg, 91 %).

MS (ES+) m/z 584 ($MH^{+)}$.

(h) (2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se enfrió una solución de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidroxi-1-{[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (162 mg, 0.278 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de argón hasta 0 ºC, y se trató con trietilamina (0.046 ml, 0.333 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.026 ml, 0.333 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadieron otros 1.2 eq de trietilamina (0.046 ml, 0.333 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.026 ml, 0.333 mmol), y se agitó la solución a TA durante toda la noche. Se añadieron otros 1.2 eq de trietilamina (0.046 ml, 0.333 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.026 ml, 0.333 mmol) y se calentó la solución hasta 50 ºC durante 6 h. Se enfrió la solución hasta TA, se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con MeOH a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto luego se cromatografió, eluyendo con a 0-15 %/DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el producto (80 mg, 48 %).

MS (ES+) m/z 552 ($MH^{+)}$.

(i) (2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se agitó una solución de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (80 mg, 0.145 mmol) y DDQ (49.4 mg, 0.218 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 120 ºC durante 2 h. Se añadieron otros 0.5 eq de DDQ (17 mg) y se agitó la solución durante otras 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA y se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). Se extrajo la capa orgánica con MeOH a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto (64 mg, 83 %).

MS (ES+) m/z 550 ($MH^{+)}$.

(j) Compuesto del título

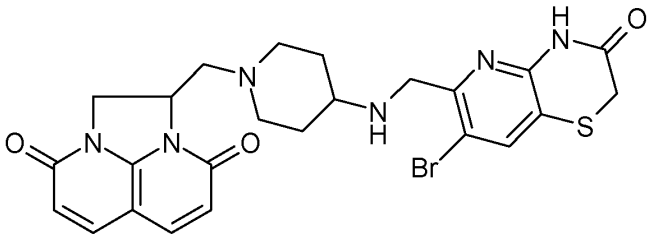
Se agitó una solución de (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil){1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (64 mg, 0.116 mmol) en DCM (2 ml) y HCl en 1,4-dioxano (0.291 ml, 1.164 mmol) a TA durante 2 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se añadió el producto en bruto a una columna de intercambio iónico y se eluyó con MeOH (20 ml) y luego con NH_3 2 M en MeOH (15 ml), dando la base libre del compuesto del título (34 mg, 65 %).

RMN de ^1H y LC-MS idénticas al producto del Ejemplo 3A.

La base libre del producto del título se convirtió luego en la sal HCl disolviendo en DCM (2 ml) y tratando con 1 eq de HCl 1 M en éter. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, proporcionando la sal hidrocloruro del título.

Ejemplo 4

Hidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona 1



Se trató una mezcla de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (51 mg, 0.136 mmol) (para la preparación, véase Ejemplo 2(n)) en DCM (2 ml) y metanol (0.1 ml) en atmósfera de argón a TA con trietilamina (60 µl, 0.438 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h antes de la adición de 7-bromo-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carboxaldehído (para la síntesis, véase el documento WO 2002056882, Ejemplo 33(e)) (37 mg, 0.136 mmol). Luego se agitó la mezcla a TA durante 1 h antes de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (86 mg, 0.408 mmol). Se agitó la reacción a TA durante otras 0.5 h antes de la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un aceite transparente (36 mg, 48 %).

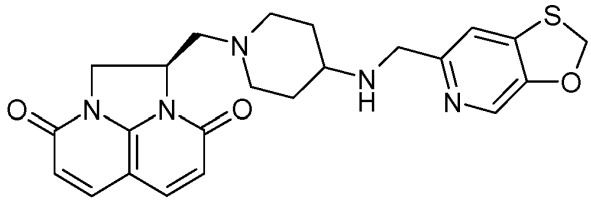
MS (ES+) m/z 558 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.32-1.51 (2H, m), 1.81-2.00 (2H, m), 2.20-2.41 (2H, m) 2.50-2.75 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.32-4.41 (1H, m) 4.52-4.61 (1H, m), 4.98-5.04 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, s).

La base libre en metanol y cloroformo se convirtió en la sal hidrocloruro del título mediante la adición de un equivalente de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, seguido de evaporación a sequedad.

Ejemplo 5A

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 2,2-Dimetil-*N*-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida

Se sometió a tratamiento de ultrasonidos una suspensión de trimetilacetamida (18.08 g, 178.744 mmol), Cs_2CO_3 (68.823 g, 211.242 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.488 g, 1.625 mmol) y Xantphos (4,5-bis-(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno) (1.880 g, 3.249 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado, seco, (800 ml) en atmósfera de argón durante 0.25 h y luego se trató con 2-cloro-6-(metiloxi)piridina (19.32 ml, 162.494 mmol). Luego se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h. Se evaporó la mezcla, se trató con agua (1 L) y se extrajo 3 veces con DCM (1 l y luego 2 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (DCM a 50-100 %/éter de petróleo 40-60, luego metanol a 0-5 %/DCM), dando compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25.191 g, 121.111 mmol, 75 %). Se volvieron a aplicar en la columna la fracciones impuras (eluyendo de la forma anterior), dando más producto (4.990 g, 23.990 mmol, 15 %). Rendimiento total de 90 %.

MS (ES+) m/z 209 (MH^+, 100 %).

(b) *N*-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida

Se enfrió una solución de 2,2-dimetil-N-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida (55.011 g, 264.467 mmol) en THF (450 ml) en un matraz de tres bocas de 1 L con un termómetro interno en atmósfera de argón hasta -78 ºC, y se trató con n-butil-litio (232 ml, 581.847 mmol) durante 15 minutos y luego se dejó calentar hasta 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 7 h. Se volvió a enfriar la mezcla hasta -78 ºC y se trató con 1,2-dibromoetano (27.3 ml, 317 mmol) durante 10 minutos, y luego se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos tiempo mediante el cual se volvió a disolver todo el sólido que se había formado. En esta etapa, se formó gas, por lo que se colocó un burbujeador de gas en una de las bocas de los matraces. A continuación, se añadió cuidadosamente agua (100 ml) durante 10 minutos. Después, se añadió más agua (500 ml) y se extrajo la mezcla con éter dietílico (3 x 500 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. Este se disolvió luego en acetato de etilo caliente (100 ml) y se dejó reposar en el congelador durante toda la noche. Se separó por filtración el sólido resultante que había cristalizado, se lavó con éter dietílico enfriado con hielo (20 ml) y se secó al vacío, dando producto en forma de un sólido blanco (45.660 g, 159.011 mmol, rendimiento de 60 %). Se evaporó la sustancia filtrada y el residuo se cromatografió (acetato de etilo a 0-25 %/éter de petróleo 40-60), dando material de partida recuperado (7.264 g, 34.9 mmol) y producto en forma de un sólido blanco (8.038 g, 27.992 mmol, rendimiento de 10 %). El producto de la recristalización y la cromatografía en sílice fueron idénticos según la RMN y LC-MS, por lo que se combinaron.

MS (ES+) m/z 287/289 (MH^+, 100 %).

(c) (2*E*)-3-[2-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propanoato de butilo

Se trató una mezcla de N-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida (78.783 g, 274 mmol), bis(tri- t-butilfosfin)paladio(0) (1 g, 1.957 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.892 g, 0.974 mmol) en 1,4 dioxano desgasificado, seco, (600 ml) con acrilato de n-butilo (47.1 ml, 329 mmol) y diciclohexilmetilamina (64.5 ml, 302 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 4 h y luego a 120 ºC durante 3 h. Luego se evaporó la reacción, y se añadió agua (1000 ml) y se extrajo la mezcla con éter dietílico (3 x 500 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. Este se disolvió luego en DCM (300 ml) y se cromatografió (acetato de etilo a 10-30 %:éter de petróleo 40-60) y luego se secó al vacío, dando producto en forma de un sólido blanco (87.412 g, 95 %).

MS (ES+) m/z 335 (MH^+, 100 %).

(d) 3-[2-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo

Se trató una solución de (2E)-3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propanoato de butilo (43.706 g, 131 mmol) en etanol (450 ml) en atmósfera de argón a TA con paladio sobre carbono (5.0 g, 47.0 mmol), y luego se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 90 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Kieselguhr, lavando el producto a través de más etanol (200 ml). A continuación, se evaporó el disolvente, dando producto en forma de un aceite amarillo (43.549, 99 %).

MS (ES+) m/z 337 (MH^+, 100 %).

(e) 7-(Metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona

Se trató una mezcla de 3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butilo (86.01 g, 256 mmol) en ácido clorhídrico (500 ml, 3000 mmol)(acuoso 6 M), y se calentó a 80 ºC durante 6 h. Se enfrió la reacción, se trató con agua (500 ml), se transfirió a un matraz cónico de 5 l y se neutralizó cuidadosamente con carbonato potásico sólido (se requieren aproximadamente 250 g) (se observó una gran efervescencia). A continuación, se extrajo la mezcla con MeOH a 20 %/DCM (3 x 500 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido amarillo (35.84 g, 79 %).

MS (ES+) m/z 179 (MH^+, 100 %).

(f) 7-(Metiloxi)-1-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona

Se trató una solución de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4.974 g, 27.9 mmol) en DMF (100 ml) a 0 ºC en atmósfera de argón con hidruro de sodio (60 %, 1.340 g, 33.5 mmol) y se dejó agitando a 0 ºC durante 20 min. A continuación, se trató la mezcla de reacción con (2*S*)-2-oxiranilmetil-3-nitrobencenosulfonato (7.60 g, 29.3 mmol), se agitó a 0 ºC y luego se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió agua (5 ml). Se evaporó la reacción, después se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato (500 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 500 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto.

MS (ES+) m/z 235 (MH^+, 100 %).

(g) (1*S*)-1-(Hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se calentó una solución de 7-(metiloxi)-1-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1.167 g, 4.98 mmol) en DMF (20 ml) en atmósfera de argón hasta 120 ºC durante 6 h. A continuación, se evaporó la reacción y se cromatografió (metanol a 0-20 %/DCM), dando producto en forma de un sólido naranja (339 mg, 31 %).

MS (ES+) m/z 221(MH^+, 100 %).

Como alternativa, se puede calentar la reacción bajo microondas a 160 ºC durante 40 min.

(h) (1-{[(2*R*)-4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (1.909 g, 8.67 mmol) en DCM (100 ml) a 0 ºC en atmósfera de argón con trietilamina (1.450 ml, 10.40 mmol) y luego cloruro de metanosulfonilo (0.743 ml, 9.54 mmol), y después se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 100 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto intermedio en bruto metanosulfonato [(2*S*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metilo. Se disolvió este en acetonitrilo seco (100 ml), y luego se trató con piridina (1.402 ml, 17.34 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3.47 g, 17.34 mmol), y se calentó a 70 ºC durante 20 h. Tras 20 h más, se añadieron 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3.47 g, 17.34 mmol) y piridina (1.402 ml, 17.34 mmol), y se aumentó la temperatura a reflujo (bloque calefactor de 95 ºC), y la reacción se agitó a esta temperatura durante otras 4 h. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción, después se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 200 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido marrón.

MS (ES+) m/z 403(MH^+, 100 %).

(i) (1-{[(1*R*)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de (1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5.710 g, 14.19 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a TA con DDQ (4.83 g, 21.28 mmol), y luego se calentó a 120 ºC durante 1 h. A continuación, se enfrió la reacción a TA. Se trató la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de K_2CO_3 (5 %, 1000 ml), y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido marrón. Se repitió la reacción usando otra porción de carbamato de (2.889 g, 7.18 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) con DDQ (2.444 g, 10.77 mmol). La reacción se realizó y trató de la forma anterior y se cromatografiaron los residuos combinados (acetato de etilo a 0-100 %:éter de petróleo 40-60, luego metanol a 0-20 %:acetato de etilo), dando el producto en forma de un sólido marrón (1.532 g).

MS (ES+) m/z 401($MH^{+,}$ 100 %).

(j) Dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató una solución de (1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1.532 g, 3.83 mmol) en cloroformo (20 ml) en atmósfera de argón a TA con HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40.0 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se añadió metanol (20 ml) y se agitó la reacción durante otras 0.25 h. Luego se evaporó la reacción y se trituró con éter dietílico (20 ml). Después, se secó el sólido al vacío, dando el producto impuro en forma de un sólido marrón (1.443 g, 101 %).

MS (ES+) m/z 301($MH^{+,}$ 100 %)

El dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona elaborado mediante este método general (Ejemplo 5(a)-(j)) se analizó mediante HPLC quiral (Chiralpak AS-H (5 micrómetros) y se encontró que era un solo enantiómero, supuestamente *R*.

(k) Compuesto del título

Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (producto impuro) (575 mg, 1.540 mmol) en cloroformo (20 ml) y metanol (1 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.644 ml, 4.62 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (258 mg, 1.540 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (979 mg, 4.62 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (574 mg, 1.273 mmol, 83 %).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.25-1.45 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, dd), 3.85 (2H, s), 4.30-4.40 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 5.75 (2H, s), 6.25 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 8.00 (1H, s)

MS (ES+) m/z 452 ($MH^{+)}$.

Se trató la base libre en DCM/MeOH 2:1 (15 ml) con HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la sal monoclorhidrato del título.

Ejemplo 5B

Benzoato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se disolvió (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona en metanol y se trató con ácido benzoico (1 equivalente). La concentración, el tratamiento con éter dietílico y la evaporación de los disolventes a presión reducida dieron el producto en forma de la sal benzoato.

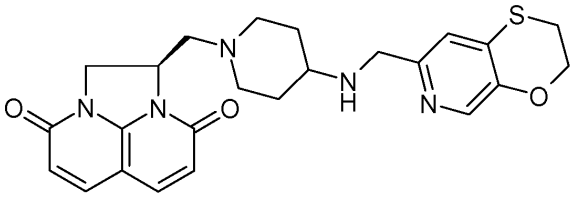
Ejemplo 5C

Di-trifluoroacetato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se aplicó hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona en eluyente [MeCN a 10 % en agua (que contenía TFA a 0.1 %)] a una columna de HPLC de fase inversa preparativa. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron y se liofilizó el concentrado. El producto se aisló en forma de una espuma blanca pegajosa tras la desecación (en un fin de semana) sobre P_2O_5.

Ejemplo 6A

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (511 mg, 1.369 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(j)) en cloroformo (20 ml) y metanol (1 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.572 ml, 4.11 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) (248 mg, 1.369 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (870 mg, 4.11 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (499 mg, 78 %).

MS (ES+) m/z 466 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.21-1.48 (2H, m), 1.72-1.92 (2H, m), 2.12-2.39 (2H, m) 2.41-2.78 (3H, m), 2.89-3.22 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.28-4.48 (3H, m) 4.50-4.61 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.00 (1H, s).

Se trató la base libre en DCM/MeOH 2:1 (15 ml) con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la sal monoclorhidrato del título.

Ejemplo 6B

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se disolvió (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona en metanol, y se trató con ácido benzoico (1 equivalente). La evaporación de los disolventes a presión reducida dio el producto en forma de la sal benzoato.

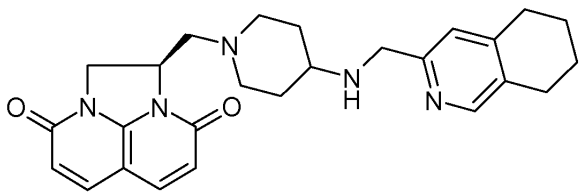
Ejemplo 6C

Ditrifluoroacetato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se aplicó hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona a una columna de HPLC de fase inversa preparativa en una mezcla de MeCN a 10 % en agua que contenía TFA a 0.1 %. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentraron y se liofilizó el concentrado. El producto (sal *bis*-TFA) se aisló en forma de un sólido blanco tras la desecación sobre P_2O_5.

Ejemplo 7

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolinilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo

Se trató una solución de 1,7-octadiína (4.00 ml, 30.1 mmol) y cianoformiato de etilo (2.95 ml, 30.1 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado seco (500 ml) en atmósfera de argón a TA con ciclopentadienil-cobalto(I)-dicarbonilo (0.814 g,

4.52 mmol), y luego se calentó a reflujo durante 18 h. A continuación, se evaporó la reacción, se trató con tolueno (100 ml), se volvió a evaporar, se disolvió en DCM (100 ml), se filtró a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM, se evaporaron los extractos orgánicos, se cromatografiaron (DCM a 0-100 %:éter de petróleo 40-60, luego metanol a 0-10 %/DCM), dando producto en forma de aceite marrón impuro (1.27 g, 21 %).

MS (ES+) m/z 206 ($MH^{+)}$.

(b) 5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinilmetanol

Se trató una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolincarboxilato de etilo (1.27 g, 6.19 mmol) en THF (50 ml) a -78 ºC en atmósfera de argón con $LiAlH_4$ (solución 1 M en THF, 6.19 ml, 6.19 mmol) y se dejó calentar hasta TA. Tras 10 min a TA, se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac 2 M (1 ml) y agua (1 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 0.5 h. A continuación, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con THF (50 ml), luego se evaporaron los extractos orgánicos, se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando producto en forma de un aceite naranja (0.572 g, 57 %).

MS (ES+) m/z 164 ($MH^{+)}$.

(c) 5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolin-carbaldehído

Se trató una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolinilmetanol (572 mg, 3.50 mmol) en (DCM) (10 ml) a TA en atmósfera de argón con dióxido de manganeso (3.047 g, 35.0 mmol), y luego se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM (50 ml), se evaporaron los extractos orgánicos, dando el producto en bruto en forma de un aceite marrón (435 mg, 77 %).

MS (ES+) m/z 162 ($MH^{+)}$.

(d) Compuesto del título

Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (87 mg, 0.233 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(j)) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.2 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (97 μl, 0.699 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolin-carbaldehído (37.6 mg, 0.233 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (148 mg, 0.699 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (66 mg, 64 %).

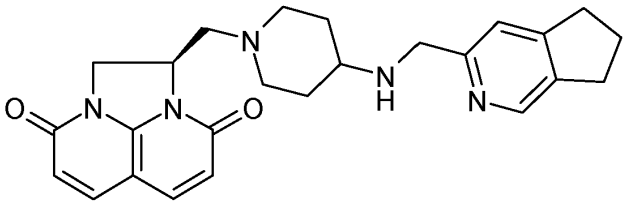
MS (ES+) m/z 446 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.22-1.51 (2H, m), 1.71-1.99 (7H, m), 2.15-2.38 (2H, m) 2.45-2.82 (4H, m), 2.61-3.22 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.29-4.42 (1H, m) 4.50-4.61 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.47-7.59 (2H, m), 8.21 (1H, s).

La base libre en DCM/MeOH 2:1 (15 ml) se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando la sal monohidrocloruro del título.

Ejemplo 8

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-carboxilato de etilo

Se trató una solución de 1,6-heptadiína (1.242 ml, 10.85 mmol) y cianoformiato de etilo (1.063 ml, 10.85 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado seco (100 ml) en atmósfera de argón a TA con ciclopentadienil-cobalto(I)-dicarbonilo (0.293 g, 1.628 mmol), y luego se calentó a reflujo durante 18 h. A continuación, se evaporó la reacción, se trató con tolueno (100 ml), se volvió a evaporar, se disolvió en DCM (100 ml), se filtró a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM, se evaporaron los extractos orgánicos, se cromatografiaron (DCM a 0-100 %:éter de

petróleo 40-60, luego metanol a 0-10 %/DCM), dando producto en forma de un aceite marrón impuro (427 mg, 21 %).

MS (ES+) m/z 192 ($MH^{+)}$.

(b) 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-ilmetanol

Se trató una solución de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-carboxilato de etilo (427 mg, 2.233 mmol) en (THF) (20 ml) a -78 ºC en atmósfera de argón con $LiAlH_4$ (1 M en THF)(2.233 ml, 2.233 mmol), y se dejó calentar hasta TA. Tras 10 min a TA, se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac 2 M (1 ml) y agua (1 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 0.5 h. A continuación, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con THF (50 ml), luego se evaporaron los extractos orgánicos, y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando producto en forma de un aceite naranja (189 mg, 57 %).

MS (ES+) m/z 150 ($MH^{+)}$.

(c) 6,7-Dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-3-carbaldehído

Se trató una solución de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ilmetanol (189 mg, 1.267 mmol) en DCM (10 ml) a TA en atmósfera de argón con dióxido de manganeso (1.101 g, 12.67 mmol) y luego se agitó a TA durante 2 h, se filtró a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM (40 ml), y se evaporaron los extractos orgánicos, dando el producto en bruto en forma de un aceite marrón (110 mg, 59 %).

MS (ES+) m/z 148 ($MH^{+)}$.

(d) Compuesto del título

Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (82 mg, 0.220 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(j)) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.2 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (92 μl, 0.659 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-carbaldehído (32.3 mg, 0.220 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0.659 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (39 mg, 41 %).

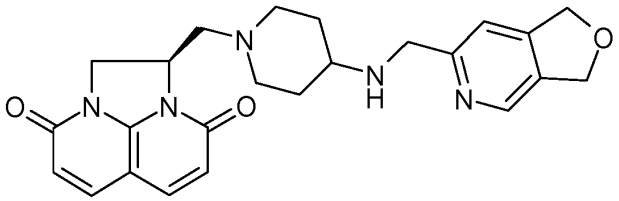
MS (ES+) m/z 432 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.32-1.59 (2H, m), 1.82-2.40 (6H, m) 2.51-2.72 (3H, m), 2.82-3.18 (6H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.42 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 4.92-5.08 (1H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.38 (1H, s).

La base libre en DCM/MeOH 2:1 (15 ml) se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando la sal monohidrocloruro del título.

Ejemplo 9

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 1,3-Dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-carboxilato de etilo

Se trató una solución de di-2-propin-1-il-éter (5.01 g, 53.2 mmol) y cianoformiato de etilo (5.21 ml, 53.2 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado seco (500 ml) en atmósfera de argón a TA con ciclopentadienil-cobalto(I)-dicarbonilo (1.437 g, 7.98 mmol), y luego se calentó a reflujo (temperatura del bloque calefactor de 120 ºC) durante 18 h. Se evaporó la reacción, se trató con tolueno (100 ml), se volvió a evaporar, se disolvió en DCM (100 ml), se filtró a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM, se evaporaron los extractos orgánicos, se cromatografiaron (DCM a 0-100 %:éter de petróleo 40-60, luego metanol a 0-10 %/DCM), dando producto en forma de un sólido marrón oscuro (0.871 g) y producto impuro en forma de un aceite negro (2.684 g) que se volvió a cromatografiar (metanol a 0-10-10 %/DCM,), dando más material en forma de un sólido marrón (1.261 g). El producto total obtenido fue

(2.132 g, 21 %).

MS (ES+) m/z 194 ($MH^{+)}$.

(b) 1,3-Dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilmetanol

Se trató una solución de 1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-carboxilato de etilo (0.871 g, 4.51 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC en atmósfera de argón con $LiAlH_4$ (1 M en THF) (4.51 ml, 4.51 mmol), y se dejó calentar hasta TA. Tras 10 min a TA, se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac 2 M (1 ml) y agua (1 ml), y se agitó la mezcla a TA durante 0.5 h. A continuación, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con THF (50 ml), luego se evaporaron los extractos orgánicos, se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando producto en forma de un aceite naranja (66 mg, 10 %).

MS (ES+) m/z 152 ($MH^{+)}$.

(c) 1,3-Dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-carbaldehído

Se trató una solución de 1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-ilmetanol (66 mg, 0.437 mmol) en DCM (5 ml) a TA en atmósfera de argón con dióxido de manganeso (380 mg, 4.37 mmol), y luego se agitó a TA durante 2 h, se filtró a través de un lecho corto de Kieselguhr, eluyendo con DCM (40 ml) y metanol (10 ml), se evaporaron los extractos orgánicos, dando el producto en bruto en forma de un aceite marrón (65 mg, 100 %)

MS (ES+) m/z 150 ($MH^{+)}$.

(d) Compuesto del título

Se trató una suspensión de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (121 mg, 0.324 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 5(j)) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.2 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.136 ml, 0.972 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con 1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (48.3 mg, 0.324 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (206 mg, 0.972 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (37 mg, 26 %)

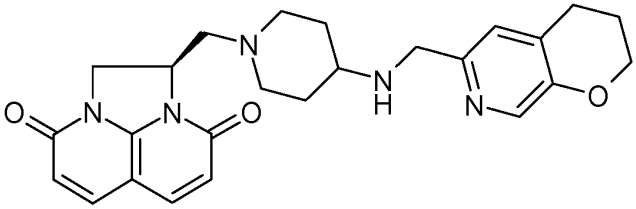
MS (ES+) m/z 434 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.21-1.52 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m) 2.49-3.15 (5H, m), 3.95 (2H, s), 4.31-4.48 (1H, m) 4.50-4.62 (1H, m), 4.92-5.19 (5H, m), 6.19-6.32 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.41-7.54 (2H, m), 8.45 (1H, s).

La base libre en DCM/MeOH 2:1 (15 ml) se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la monosal del título.

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5(j)) (51 mg, 0.14 mmol) en cloroformo:metanol (9:1, 3 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.06 ml) y se agitó a TA durante 10 min. A continuación, se trató la solución con 1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 126(e)) (21 mg, 0.133 mmol) y se agitó durante otras 2 h. A continuación, se trató la solución con $NaBH(OAc)_3$ (87 mg) y se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (20 mg, 32 %)

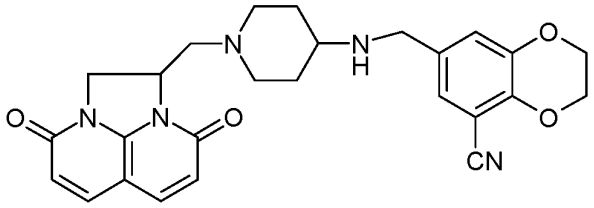
MS (ES+) m/z 448 ($MH^{+)}$.

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.15-1.49 (2H, m), 1.61-1.95 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m) 2.20-2.38 (1H, m), 2.45-2.85 (6H, m), 2.92-3.02(1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.20 (2H, t), 4.30-4.42 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.23-6.32 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.47-7.50 (2H, m), 8.07 (1H, s).

La base libre en DCM se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la sal monohidrocloruro del título.

Ejemplo 11

Hidrocloruro de 7-[({1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (mezcla de *R*:*S* 2:1)



(a) (1-{(2*R*)-2-hidroxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se calentó una mezcla de 7-(metiloxi)-1-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (elaborada de acuerdo con el método general del Ejemplo 5(f), pero usando 3-nitrobencenosulfonato) de (2R)-2-oxiranilmetilo (3.1 g, 13.3 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2.7 g, 13.3 mmol) en DMF (3 ml) a 110 ºC durante 1 h. A continuación, se evaporó la DMF. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0 – 10 %/diclorometano, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo pálido, supuesto enantiómero *R* (3.9 g; 89 %; pureza de 90 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

(b) {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de *R:S* (2:1))

Se trató una solución de (1-{(2*R*)-2-hidroxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2*H*)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (3.9 g, 8.97 mmol) en cloroformo (150 ml) y trietilamina (3.1 ml) en atmósfera de argón con anhídrido metanosulfónico (3.1 g, 17.94 mmol) a temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo durante 2.5 h. Se evaporaron los disolventes, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y se trató con yoduro de sodio (6.7 g, 44.85 mmol) y se calentó a 80 ºC. Tras 45 minutos, se evaporó el acetonitrilo y el residuo se dividió entre agua (250 ml) y metanol a 20 %/diclorometano (250 ml); se separaron las capas y se extrajo la capa orgánica con metanol a 20 %/diclorometano (4 x 250 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de sílice usando a gradiente de metanol a 0 – 10 %/diclorometano, proporcionando el compuesto deseado en forma de una espuma de color naranja brillante (1.83 g; 57 %, impura con residuos de trietilamina). Se evaporó la capa acuosa y luego se trató con cloroformo; se separó el sólido por filtración, y se evaporó el cloroformo, dando 2.77 g de un sólido amarillo. Se disolvió el sólido en metanol y se cargó sobre un cartucho de SCX que se humedeció previamente con metanol. Se lavó el cartucho con metanol (50 ml) y luego con amoniaco 2 M en metanol (50 ml). Se evaporó el amoniaco 2 M en metanol, proporcionando el producto puro en forma de un sólido blanco (220 mg), supuesta mezcla de *R:S* 2:1).

MS (ES+) m/z 403(MH^+).

(c) {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de *R:S* 2:1)

Se agitó una mezcla de {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de *R:S* 2:1) (1.83 g, 4.55 mmol) y DDQ (1.6 g, 6.83 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 60 ºC en atmósfera de argón durante toda la noche. Se añadió más DDQ (1.6 g, 6.83 mmol) y se agitó la reacción a 60 ºC durante otra hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se trató con solución acuosa de carbonato potásico a 5 % (600 ml), y se extrajo con metanol a 20 %/diclorometano (3 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite marrón. La LCMS demostró que todavía quedaba ~8 % de material de partida, por lo que se combinó el aceite con más material de partida (220 mg) recuperado de la capa acuosa de la etapa anterior y se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), se trató con 1 eq de DDQ y se calentó a 60 ºC durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción no se había completado, por lo que se añadieron 0.5 g de DDQ y se agitó la reacción a 60 ºC durante 0.5 h. Un pequeño tratamiento demostró que la reacción se había completado, por lo que se trató la reacción con solución acuosa de carbonato potásico a 5 % (500 ml) y se extrajo con metanol a

20 %/diclorometano (2 x 500 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en forma de una espuma marrón clara (1 g, 50 %).

MS (ES+) m/z 401 (MH^+).

(d) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R:S* 2:1)

Se disolvió {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de *R:S* 2:1) (1 g, 2.5 mmol) en cloroformo (10 ml) y se trató con HCl 4 M en solución de 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Precipitó un sólido, por lo que se añadió algo de metanol para disolverlo. Tras 1 h, la LCMS demostró que la reacción se había completado, por lo que se añadió más metanol para disolver todos los sólidos, seguido de tolueno (~50 ml). Se evaporaron todos los disolventes a presión reducida, proporcionando un sólido amarillo. Se disolvió el sólido en 100 ml de metanol y se agitó con resina Amberlyst A21 durante 1 h. A continuación, se separó la resina por filtración y se eliminó el metanol, proporcionando 0.7 g de una goma marrón. Se disolvió la goma en metanol y se cargó sobre un cartucho de SCX previamente humedecido con metanol. Se lavó el cartucho con metanol y luego con amoniaco 2 M en metanol. Se evaporó el amoniaco 2 M en metanol, proporcionando el producto en forma de una goma de color marrón claro (0.6 g, 80 %).

MS (ES+) m/z 301 (MH^+).

El producto fabricado mediante este método general se analizó mediante HPLC quiral (Chiralpak AS-H (5 micrómetros) con acetonitrilo:metanol:isopropilamina 90:10:0.1 como fase móvil). La proporción de isómeros (supuesta *R:S*) resultó ser de aproximadamente 2:1.

(e) Compuesto del título

Se disolvieron 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R:S* 2:1) (60 mg, 0.2 mmol) y 7-formil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (para la síntesis, véase el documento WO06014580, Preparación 13, o el documento WO2007122258, Ejemplo 31(d)) (37.8 mg, 0.2 mmol) en diclorometano/metanol (2/0.1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se trató esto con $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0.4 mmol) y se dejó agitando durante 1 hora. Después, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), y se extrajo la fase acuosa con metanol a 20 %/diclorometano (3 x 35 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0 – 20 %/diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (26 mg, 27 %).

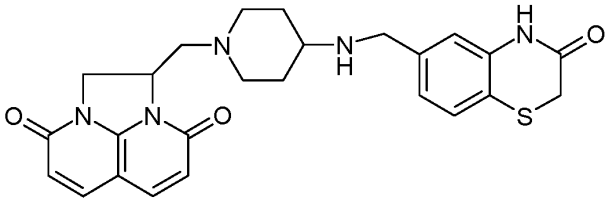
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.15-1.45 (m, 2H), 1.53 (s a, 1H),1.70-1.90 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.25-4.45 (m, 5H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 474 (MH^+).

El compuesto del título se preparó disolviendo la base libre en DCM y tratándola con 1 equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. Luego se evaporó esto a sequedad y se secó en el desecador de vacío en presencia de P_2O_5.

Ejemplo 12

Hidrocloruro de 1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R:S* 2:1)



Se disolvieron 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R:S* 2:1, para la preparación, véase Ejemplo 11(d)) (60 mg, 0.2 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazina-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2002056882, Ejemplo 6(c) (38.6 mg, 0.2 mmol) en diclorometano/metanol (2/0.1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se trató esto con $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0.4 mmol) y se dejó agitar durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con metanol al 20 %/diclorometano (3x35 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0–20 %/diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un

sólido amarillo (37 mg, 39 %).

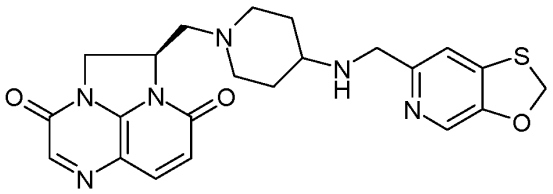
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.20-1.45 (m, 2H),1.70-2.15 (m, 4H), 2.15-2.40 (m, 2H), 2.40-2.75 (m, 3H), 2.95 (d, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 8.53 (s a, 1H).

MS (ES+) m/z 478 (MH^+).

El compuesto del título se preparó disolviendo la base libre en DCM/MeOH y tratándola con 1 equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. Luego se evaporó esto a sequedad y se secó en el desecador de vacío en presencia de P_2O_5 durante 4 días.

Ejemplo 13A

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) 6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

Se agitó una solución/suspensión de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitropiridina (65.7 g, 348 mmol) en amoniaco 2 M en metanol (500 ml, 1000 mmol) y amoniaco acuoso (500 ml, 348 mmol) a 65 ºC durante 18 h. Se enfrió la reacción, y se separó el sólido por filtración y se lavó con agua (2 x 100 ml). Se secó el sólido en el horno de vacío a 40 ºC durante toda la noche, proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo brillante (52.14 g, pureza de 84 % según la RMN, 74 %).

MS (ES+) m/z 170 (MH^+).

(b) 6-(Metiloxi)-2,3-piridinadiamina

Se suspendió 6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (26 g, 129 mmol) en etanol (500 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y luego se trató con paladio sobre carbono (15 g, 14.10 mmol) (pasta a 10 %). Se agitó la reacción en 1 atm de hidrógeno durante toda la noche. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con etanol (500 ml). Se evaporó el etanol, proporcionando el producto en forma de un aceite morado (20.68 g, ligeramente impuro).

MS (ES+) m/z 140 (MH^+).

(c) N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (21.7 g, pureza estimada de 87 %, 136 mmol) en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y luego se trató con carbonato potásico (24.38 g, 176 mmol) y bromoacetato de etilo (18.13 ml, 163 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se eliminó el acetonitrilo al vacío. Se repitió la reacción usando más 6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (20.68 g, pureza de 87 %, 129 mmol), en acetonitrilo (500 ml), carbonato potásico (23.23 g) y bromoacetato de etilo (17.27 g) y se volvió a agitar la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se eliminó el acetonitrilo al vacío. Se dividieron los residuos entre agua (1 L) y acetato de etilo (1 L), y se separaron las capas. Se extrajo la capa orgánica una vez más con acetato de etilo (1 L) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando un aceite morado (64 g). Se trató el aceite con DCM (300 ml) y se separaron las impurezas insolubles por filtración. Se cargó la solución de DCM sobre una columna de sílice de 800 g y se eluyó con MeOH a 0-2 %/DCM, proporcionando 40.6 g del producto deseado en forma de un sólido marrón (LCMS y RMN coincidentes con 75 % de producto deseado con 15 % de producto ciclado de 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona y 6.4 g de producto ciclado de 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona en forma de un sólido morado.

MS (ES+) m/z 226 (MH^+).

(d) 6-(Metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona

Se disolvió N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (40.6 g, 135 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 L) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y se trató con *terc*-butóxido de potasio (15.17 g, 135 mmol). Tras 2 h a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de NH_4Cl (500 ml) y se evaporó el THF. Se añadió agua (500 ml)

seguida de MeOH a 20 %/DCM (1 L); se separó el material insoluble por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en el horno de vacío a 40 °C durante toda la noche, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido amarillo (15.3 g): LCMS y RMN coincidentes con producto (9 % de material oxidado presente según la RMN).

Se transfirieron las dos fases a un embudo de decantación y se separaron. Se extrajo la capa orgánica dos veces más con MeOH a 20 %/DCM (2 x 500 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados, se filtraron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron, proporcionando un sólido marrón que se lavó con abundante éter dietílico, proporcionando más del producto deseado en forma de un sólido verde pálido (7.7 g) : LCMS y RMN coincidentes con producto (20 % de material oxidado presente según RMN).

MS (ES+) m/z 180 (MH^+).

Procedimiento alternativo:

Se disolvió N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (16.2 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y se enfrió hasta 0 ºC (enfriamiento en baño con hielo) en atmósfera de argón. A continuación, se trató este con *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF, 80 ml, 80 mmol). Tras 1.5 h, se trató la reacción con ácido acético (80 mmol) y se evaporó, dando un sólido oscuro. Se trituró este con agua (200 ml), se filtró y se secó al vacío (~13 g, cuant.), que se puede usar sin mayor purificación.

(e) 6-(Metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo

A 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona (6.35 g, 35.4 mmol) en acetato de etilo (600 ml)/bicarbonato de sodio (solución saturada) (200 ml) agitada vigorosamente, se añadió a temperatura ambiente bencilcloroformiato (5.31 ml, 37.2 mmol). Tras 45 minutos, la reacción se había completado. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (11 g, 99 %).

MS (ES+) m/z 314 (MH^+).

(f) 6-(Metiloxi)-4-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo (11 g, 35.1 mmol) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, dando una solución amarilla. A continuación, se enfrió la solución con un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio (1.685 g, 42.1 mmol).Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente. Tras 20 minutos, se añadió 3-nitrobencenosulfonato de (2*S*)-2-oxiranilmetilo (9.56 g, 36.9 mmol). Tras 1 h, todo el material de partida se había consumido, por lo que la reacción se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (350 ml) y se extrajo la capa orgánica con DCM (3 x 400 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando un aceite marrón claro (16.93 g). El producto se usó en forma de producto en bruto en la siguiente etapa.

MS (ES+) m/z 370 (MH^+).

(g) (1*S*)-1-(Hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 6-(metiloxi)-4-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-1(2H)-carboxilato de fenilmetilo (producto en bruto, 15.93 g, 32.8 mmol estimados) en DMF (250 ml) a temperatura ambiente y se calentó a 130 ºC durante 2 noches y a 120 ºC durante una noche. La reacción se había completado, por lo que se evaporó la DMF y el residuo se trató con agua/salmuera(350/50 ml) y DCM (500 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa orgánica una vez más con DCM (500 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando un aceite marrón que se secó bajo un alto vacío durante el fin de semana. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-10 %/diclorometano, proporcionando el producto deseado en forma de una espuma dorada (3.6 g, 30.9 %).

MS (ES+) m/z 356 (MH^+).

(h) (1*S*)-1-(Hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se disolvió (1*S*)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo (1.6 g, 4.50 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y luego se trató con paladio sobre carbono (pasta a 10 %) (1 g, 0.940 mmol). Se agitó todo a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 3 horas. A continuación, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se lavaron las impurezas con más etanol. Después, se eluyó el producto con DMF (400 ml) y se evaporó la DMF, proporcionando un sólido marrón (780 mg). A continuación, se suspendió el sólido en MeOH a 30 %/DCM (150 ml) y se agitó con dióxido de manganeso (1.174 g, 13.51 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h, y luego se filtró a través de un lecho de Celite que se lavó con metanol a 20 %/diclorometano (100 ml). Se evaporaron los disolventes, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido marrón (750 mg, 76 %).

MS (ES+) m/z 220 (MH^+).

(i) Metanosulfonato de [(1*S*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metilo

Se suspendió (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (750 mg, 3.42 mmol) en DCM seco (100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y luego se trató con trietilamina (0.572 ml, 4.11 mmol). Después, se enfrió la mezcla usando baño de agua con hielo. A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.293 ml, 3.76 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Tras 50 minutos, no quedaba más material de partida, por lo que se lavó la mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). Se extrajo la capa orgánica con MeOH a 20 %/DCM (2x100 ml); se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en forma de una espuma marrón (1.05 g, pureza de 90 % según LCMS).

MS (ES+) m/z 297.9 (MH^+).

(j) (1-{[(1*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de metanosulfonato de [(1*S*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metilo (1.05 g, 3,53 mmol) en acetonitrilo secó (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón con piridina (0.343 ml, 4.24 mmol), seguida de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0.884 g, 4.24 mmol). Se calentó la mezcla a 70 ºC durante 1.5 h y luego a 90 ºC durante 3 h. La LCMS mostró ~25 % de producto, de modo que se añadieron 0.5 eq de piridina y 0.5 eq de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo, y se calentó la reacción a 90 ºC durante toda la noche y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se había completado. Se evaporó el disolvente y se dividió el residuo entre solución saturada de $NaHCO_3$ y metanol a 20 %/diclorometano (100 ml/100 ml). Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa orgánica con metanol a 20 %/diclorometano (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 1.7 g de producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-5 % /diclorometano, proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo (0.57 g, 40.2 %).

MS (ES+) m/z 402 (MH^+).

(k) Dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se trató una solución de (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0.57 g, 1.420 mmol) en cloroformo (7 ml) a temperatura ambiente con HCl 4 M en 1,4-dioxano (7 ml). Precipitó un sólido, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras 0.5 h, se añadió algo de metanol para disolver la mayor parte del sólido, seguido de tolueno, y se eliminaron todos los disolventes, proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo (0.53 g, 100 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

(l) Compuesto del título

Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (165 mg, 0.441 mmol) en cloroformo (10 ml) y metanol (0.4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón con trietilamina (0.184 ml, 1.323 mmol), y se agitó durante 0.25 h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (73.7 mg, 0.441 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1.323 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1.5 h, la LCMS demostró que todavía quedaba parte de imina presente en la mezcla, por lo que se añadió 1 eq de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) seguida de metanol a 20 %/diclorometano (80 ml), y se extrajo la capa acuosa y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con metanol a 20 %/diclorometano (2 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 215 mg de producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-20 %/diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (185 mg, 93 %).

δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.20-1.45 (m, 2H),1.75-2.75 (m, 8H), 2.94 (d, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 5.74(s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

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

El compuesto del título se preparó disolviendo la base libre en metanol/diclorometano y tratándola con 1 equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. Luego se evaporó esto a sequedad y se secó en el desecador de vacío en presencia de P_2O_5.

Ejemplo 13B

Benzoato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se purificó hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (45 mg, 0.092 mmol) usando una columna AD-H con CH_3CN:CH_3OH:isopropilamina a 1 %. Se recogió el pico principal y se retiró el disolvente. Se preparó la sal benzoato disolviendo el compuesto en MeOH y añadiendo un equivalente del ácido benzoico. Se agitó la solución durante 1 hora, y se retiró el disolvente, dando el producto.

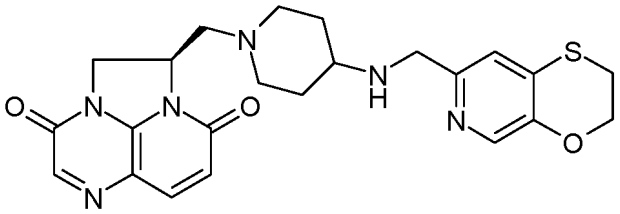
Ejemplo 13C

Fumarato de (1*r*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3h,8h-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se disolvió hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (49 mg, 0.100 mmol) en 10 ml de MeOH y se cargó sobre un cartucho de SCX de 2 g (previamente humedecido con metanol). Se adsorbió el producto en bruto sobre el cartucho y luego se lavó el cartucho con metanol (15 ml). El producto se eluyó usando NH_3 2 M en metanol (15 ml); se evaporó la fracción que contenía el producto, proporcionando producto de amina libre (41.5 mg, recuperación de 92 %). LCMS y RMN coincidentes con producto. Se disolvió la amina libre en una pequeña cantidad de DCM/MeOH, se trató con 1 eq de ácido fumárico (10.6 mg) y se agitó durante 10 minutos. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (P_2O_5) durante toda la noche, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (51 mg, LCMS y RMN coincidentes con producto).

Ejemplo 14

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (160 mg, 0.428 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) en cloroformo (10 ml) y metanol (0.400 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente con trietilamina (0.179 ml, 1.283 mmol, y se agitó durante 0.25 h a temperatura ambiente (todo se convirtió en una solución). Luego, se añadió 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) (77 mg, 0.428 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (272 mg, 1.283 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1.5 h, todavía quedaba algo de iamina presente según LCMS, por lo que se añadió 1 equivalente de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) seguida de metanol a 20 %/diclorometano (80 ml) y se extrajo la fase acuosa y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con metanol a 20 %/diclorometano (2 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 215 mg de producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-20 %/diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de una espuma amarilla (179 mg, 90 %).

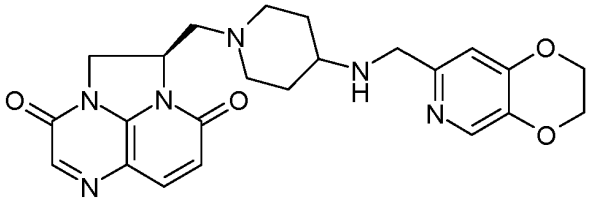
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.20-1.50 (m, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.95-2.40 (m, 3H), 2.45-2.75 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.30-4.50 (m, 3H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.33, (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

El compuesto del título se preparó disolviendo la base libre en DCM/MeOH y tratándola con 1 equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. Luego se evaporó esto a sequedad y se secó en el desecador de vacío en presencia de P_2O_5.

Ejemplo 15

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) (1*S*)-1-{[(Metilsulfonil)oxi]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió (1*S*)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo (242 mg, 0.681 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 13(g)) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y luego se trató con trietilamina (0.114 ml, 0.817 mmol). Después, se enfrió la mezcla usando un baño de agua con hielo. A continuación, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.058 ml, 0.749 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Tras 1 h, se lavó la mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). Se extrajo la capa orgánica con DCM (2 x 50 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en forma de una espuma amarilla (232 mg, pureza de 95 % según LCMS, 74.7 %).

MS (ES+) m/z 434 (MH^+).

(b) (1*R*)-1-{[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió (1*S*)-1-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo (232 mg, 0.508 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y se trató con piridina (0.049 ml, 0.610 mmol). Luego, se añadió 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (127 mg, 0.610 mmol) y se calentó la reacción a 70 ºC durante toda la noche. Luego, se añadieron 0.049 ml de piridina y 127 mg de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo a la reacción, y se aumentó la temperatura hasta 80 ºC durante 8 h y luego se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente, y se dividió el residuo entre solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM (50/50 ml). Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa orgánica con DCM (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) se filtraron y se evaporaron, proporcionando 280 mg de producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-5 %/diclorometano, proporcionando el producto en forma de una goma amarilla (130 mg, 47.6 %).

MS (ES+) m/z 538 (MH^+).

(c) (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió (1*R*)-1-{[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-carboxilato de fenilmetilo (130 mg, 0.242 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente, y luego se trató con paladio sobre carbono (pasta a 10 %) (100 mg, 0.094 mmol). Se agitó todo a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 3 horas. A continuación, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con más etanol (50 ml). Se evaporó el etanol, proporcionando una goma amarilla (79 mg), que se disolvió en DCM (~10 ml) y se agitó con dióxido de manganeso (63.1 mg, 0.725 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se añadieron 1.5 equivalentes más de dióxido de manganeso (32 mg) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Todavía había material de partida presente según la LCMS, por lo que se añadieron 2 equivalentes de dióxido de manganeso. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho de Celite con DCM y se evaporaron los disolventes, proporcionando el producto en forma de un sólido marrón (76 mg, 78 %).

MS (ES+) m/z 402 (MH^+).

(d) Dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se trató una solución de (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)-carbamato de 1,1-dimetiletilo (76 mg, 0.189 mmol) en cloroformo (2 ml) a temperatura ambiente con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). Precipitó un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 0.5 , la reacción se había completado, por lo que se añadió algo de metanol para disolver la mayor parte del sólido, seguido de tolueno y se eliminaron todos los disolventes, proporcionando el producto en forma de un sólido amarillo oscuro (70.9 mg, 99 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

(e) Compuesto del título

Se trató suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (70 mg, 0.187 mmol) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón con trietilamina (0.078 ml, 0.561 mmol), y se agitó durante 0.25 h. Todo se volvió una solución. Entonces, se añadió 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 2(c) o el documento WO03/087098, Ejemplo 19(d))) (30.9 mg, 0.187 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0.561 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1.5 h, se añadió 1 eq más de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) seguida de MeOH a 20 %/DCM (50 ml) y se extrajo la capa acuosa, y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con MeOH a 20 %/DCM (2x50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 90 mg de producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol a 0-20 %/diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (60 mg, 71 %).

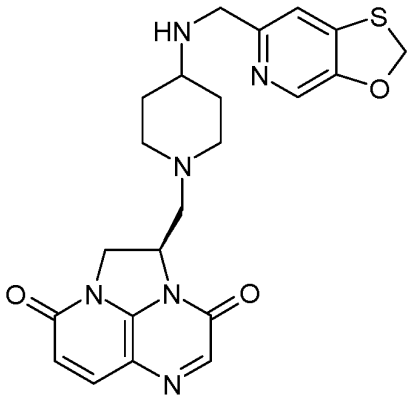
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.25-1.50 (m, 2H), 1.86 (t, 2H), 2.10-2.75 (m, 6H), 2.93 (d, 1H), 3.00-3.15(m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 5H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

El compuesto del título se preparó disolviendo la base libre en DCM/MeOH y tratándola con 2 equivalentes de HCl 1 M en éter dietílico. Luego se evaporó esto a sequedad y se secó en el desecador de vacío en presencia de P_2O_5.

Ejemplo 16A

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) 2-{[6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino}-1,3-propanodiol

Se agitaron 6-metoxi-2-cloro-3-nitropiridina (36.94 g, 195.9 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (35.65 g, 391.3 mmol, 2 eq.) en etanol (500 ml) a reflujo en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se dejó durante toda la noche. Se eliminó el disolvente parcialmente a presión reducida (hasta aproximadamente 150 ml) y se vertió la suspensión brillante resultante en agua con hielo (1.5 l) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla durante 1 hora, y luego se filtró con succión mientras estaba fría. Se lavó el sólido con agua enfriada con hielo (200 ml) y se secó al aire, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante (45.03 g, 94 %). La LCMS mostró el producto deseado (93 %) más 7 % de material de partida. El producto se usó sin purificación adicional.

MS (ES+) m/z 244 (MH^+)

(b) *N*-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

Se agitó 2-{[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino}-1,3-propanodiol (53.93 g, 228.7 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (900 ml) en atmósfera de argón y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.00 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó esta con diclorometano (1 L) y se trató la solución resultante con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y bicarbonato de sodio sólido (20 g) con agitación vigorosa (efervescencia). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 20 minutos, luego se absorbió el resto del agua mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Se filtró la mezcla con succión y se lavaron los sólidos con DCM

(500 ml). Se evaporaron la sustancia filtrada más los lavados combinados a presión reducida, dando un sólido amarillo que se agitó con éter de petróleo (40-60 º) durante un fin de semana. Se aisló el sólido mediante filtración con succión, se lavó con éter de petróleo (40-60 º) y se secó al aire, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante (57.83 g, 92 %).

MS (ES+) m/z 284 (MH^+).

(c) N^2-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina

Se dividió *N*-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (35.00 g, 123.6 mmol) en 2 alícuotas, tomándose cada una de ellas en 1,4-dioxano (500 ml) y se hidrogenó sobre Pd a 10 % sobre carbono (pasta, 1:1 p:p con agua, 4.00 g) en 1 atm de presión de hidrógeno, a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtraron las mezclas con succión a través de Celite, usando una manta de argón y teniendo cuidado de minimizar el producto con aire. Se evaporó la solución a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color morado intenso. Este se usó de inmediato en la siguiente etapa.

MS (ES+) m/z 254 (MH^+).

(d) *N*-[2-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo

Se disolvió la N^2-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina en bruto preparada en el Ejemplo 16A(c) (supuestamente, 123.6 mmol) en DMF anhidra (500 ml) en atmósfera de argón y se añadió carbonato potásico anhidro (37.56 g, 2.2 eq.), seguido de bromoacetato de etilo (12.31 ml, 0.9 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se dividió la suspensión de color marrón rojizo resultante entre DCM (1.2 l) y agua (300 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando un aceite rojo oscuro, que se tomó en un mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con acetato de etilo a 5 %-60 % en éter de petróleo (40-60 º)). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja oscuro (35.42 g, 84 %).

MS (ES+) m/z 340 (MH^+).

(e) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2*H*)-ona

Se disolvió *N*-[2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etilo (35.42 g, 104.4 mmol) en THF seco (500 ml), y la solución se añadió gota a gota durante 2 horas a una suspensión enfriada (0 ºC) de hidruro de sodio (4.173 g de dispersión a 60 % p:p en aceite, 1.00 eq.) en THF seco (500 ml) en atmósfera de argón. Durante la adición, el color de la suspensión cambió de naranja a verde. Se agitó la mezcla a 0 ºC durante otros 15 minutos, luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió despacio solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) con agitación vigorosa (se observó efervescencia). Una vez cesada la efervescencia, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, y luego se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró con succión. Se lavaron los sólidos con acetato de etilo (300 ml), y se evaporaron la sustancia filtrada más los lavados a presión reducida, dando un sólido marrón oscuro. Se agitó este con éter de petróleo (40-60 º) (500 ml) más acetato de etilo (20 ml) durante 2 h, y se filtró con succión, dando un sólido marrón más claro que se lavó con éter de petróleo (40-60 º) (100 ml) y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado amorfo (25.37 g, 82.8 %).

MS (ES+) m/z 316 (MNa^+).

(f) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

Se agitaron 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2*H*)-ona (25.37 g) y dióxido de manganeso activado (120 g, ~15 eq.) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas y luego durante toda la noche. La mezcla se filtró con succión y se lavaron los sólidos con DCM (2 x 100 ml). Se evaporaron la sustancia filtrada más los lavados a presión reducida, dando una espuma marrón que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo a 0 %-100 % en éter de petróleo (40-60 º). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido color tostado claro (17.40 g, 69 %).

MS (ES+) m/z 314 (MNa^+).

(g) 4-[2-Hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

Se disolvió 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona (17.40 g, 59.7 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (220 ml), dando una solución de color amarillo oscuro. Se añadió HCl ac 1 M (200 ml) (aparecieron transitoriamente colores azul y verde en la solución) y, en ese momento, se agitó la solución de color amarillo claro a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 300 ml en un rotavapor usando un baño de agua fría (durante este procedimiento, precipitó algo de sólido), y luego se agitó vigorosamente mientras se añadía bicarbonato de sodio sólido en porciones (cuidado con la efervescencia) hasta

que la mezcla alcanzó un pH de aproximadamente 8. Se recogió el sólido amarillo resultante mediante filtración con succión, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al aire, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (13.805 g, 91 %).

MS (ES+) m/z 252 (MH^+).

(h) Metanosulfonato de (3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metilo

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se dispuso 4-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona (11.330 g, 45.1 mmol). Se añadió cloroformo anhidro (280 ml), seguido de trietilamina (31.4 ml, 225 mmol) y anhídrido metanosulfónico (31.4 g, 180 mmol), dando una solución marrón amarillenta oscura. Durante la adición del anhídrido metanosulfónico, se produjo una exotermia que fue suficiente para hacer que el disolvente hirviera. La mezcla se agitó vigorosamente a reflujo en atmósfera de argón durante 4.5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM hasta aproximadamente 600 ml, y se lavó con agua (200 ml). Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando mesilato en bruto en forma de un aceite marrón oscuro. Se dejó este durante toda la noche bajo éter de petróleo de 40-60 º (200 ml) más DCM (50 ml). Se aisló el sólido resultante mediante filtración con succión, se lavó con petrol:DCM 4:1 (2 x 50 ml) y se secó al aire, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón (6.950 g, 52 %)

MS (ES+) m/z 332 (MNa^+), 298 (MH^+).

(i) {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió metanosulfonato de (3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metilo en bruto (6.950 g, 23.38 mmol) en acetonitrilo seco (200 ml), y la mezcla se trató con piridina (7.55 ml, 94.0 mmol) seguida de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (10.30 g, 51.4 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo en atmósfera de argón durante 3 h luego a 50 ^{o}C durante un fin de semana. A continuación, se agitó la mezcla a 90 ºC durante 2 horas, luego se eliminaron las sustancias volátiles a presión reducida y el residuo se dividió entre DCM (600 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido de color tostado oscuro, que se tomó en un mínimo de MeOH a 5 % en DCM y se cromatografió sobre sílice, eluyendo con MeOH a 0-10 % en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado pálido amorfo (5.444 g, 56.8 %).

MS (ES+) m/z 424 (MNa^+), 402 (MH^+).

(j) 2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (Síntesis racémica y de los enantiómeros 1 y 2)

Método A (Síntesis racémica):

Se suspendió {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1.630 g, 4.06 mmol) en DCM (30 ml), y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml), dando una suspensión de color amarillo brillante (y se produjo gas). Se dejó reposar la mezcla amarilla brillante a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS mostró que no quedaba material de partida. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida durante toda la noche, dando la sal dihidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado amorfo (1.760 g (> rendimiento teórico para el dihidrocloruro debido a la presencia del disolvente residual).

Se disolvió una porción del dihidrocloruro en bruto (0.513 g) en metanol (4 ml) más agua (1 ml), y se aplicó a una columna de SCX (10 g) (previamente acondicionada con 2 volúmenes de metanol de columna). A continuación, se eluyó la columna, bajo la fuerza de la gravedad, usando (i) metanol (2 x 50 ml), (ii) amoniaco 0.5 M en metanol (3 fracciones de 50 ml). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color tostado amorfo (410 mg), que contenía material insoluble en metanol no observable mediante LCMS (posiblemente cloruro de amonio). Se agitó el producto con metanol (30 ml) y se filtró la suspensión. Se lavó el sólido con metanol (20 ml) y se evaporaron las fracciones filtradas y lavadas combinadas a presión reducida, dando el compuesto del título (360 mg, 87 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

Método B

Se suspendió {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (9.735 g, 24.25 mmol) en DCM (90 ml), y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (45 ml), dando una suspensión amarilla brillante (y se produjo gas). Se agitó la mezcla amarilla brillante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, dando el dihidrocloruro en bruto en forma de un sólido

amorfo de color amarillo brillante (10.420 g) que contenía disolvente residual).

Se resolvió el dihidrocloruro racémico (10.4 g) en sus dos enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa usando una columna preparativa Chiralpak AD (20 micrómetros) con acetonitrilo:metanol:isopropilamina 50:50:0.1 como fase móvil en tres lotes. El valor α fue de 3.1 y la resolución de referencia inicial se observó durante las tres series. No hubo fracción solapada y se aislaron ambos enantiómeros (en forma de base libre) en ee >99.8 cada uno.

(2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (primer componente eluido): (3.30 g, sólido beige claro, HPLC quiral: ee de 100 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

Rotación óptica: α D = -120 º (C = 1.00, metanol, 21.8 ºC).

(2*S*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (segundo componente eluido): (3.30 g, sólido beige claro, HPLC quiral: ee de 99.8 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

Rotación óptica: α D = +122 º (C = 1.00, metanol, 21.8 ºC).

(k) Compuesto del título

Se agitó la (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (100 mg, 0.332 mmol) con [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (45 mg, 0.811 eq.) en cloroformo:metanol (9:1, v:v, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se trató la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (211 mg, 3.0 eq.) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. Se inactivó la mezcla mediante la adición de solución acuosa saturada bicarbonato de sodio (1 ml). Se añadió DCM (10 ml) y se prosiguió con la agitación vigorosa durante 10 min, seguida de la separación de las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con (2 M NH_3 en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas, y se evaporaron a presión reducida y se secaron en la línea de vacío durante un fin de semana, dando la base libre del compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (70 mg, 44.3 %)

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

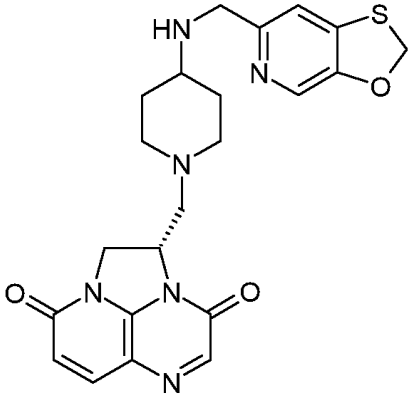
RMN de ^1H ($CDCl_3$) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 9.0 Hz); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.25 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.85 (3H, m); 1.36 (2H, m).

El tratamiento de la base libre anterior (70 mg) en DCM (1 ml) con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico dio, tras la eliminación de los disolventes a presión reducida, el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color tostado pálido (75 mg).

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

Ejemplo 17A

Hidrocloruro de (2*S*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó (2*S*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j) (100 mg, 0.332 mmol) con [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (45 mg, 0.811 eq.) en cloroformo:metanol (9:1, v:v, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se trató la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (211 mg, 3.0 eq.) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. Se inactivó la mezcla mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). Se añadió DCM (10 ml) se añadió y continuó la agitación vigorosa durante 10 min, seguida de la separación de las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (NH_3 2 M en MeOH) en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas, y se evaporaron a presión reducida y se secaron en la línea de vacío durante el fin de semana, dando la base libre del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (91 mg, 61 %).

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

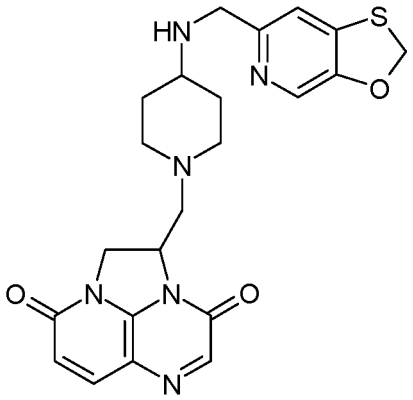
RMN de ^1H ($CDCl_3$) (idéntica a la del enantiómero (2*R*), Ejemplo 16A) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 9.0 Hz); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.25 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.85 (3H, m); 1.36 (2H, m).

El tratamiento de la base libre anterior en DCM (1 ml) con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico dio, tras la eliminación de los disolventes a presión reducida, el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (95 mg).

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

Ejemplo 18

Hidrocloruro de 2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona racémica (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (400 mg, 1.327 mmol) con [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) (200 mg, 0.9 eq.) en cloroformo:metanol (9:1, v:v, 15 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se trató la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (844 mg, 3.0 eq.) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con (amoniaco 2 M en metanol) a 0-12 % en DCM, se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título (racémico) en forma de una espuma de color amarillo pálido (290 mg, 46.8 %).

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) (idéntica a las de las muestras homoquirales (Ejemplo 16A y 17A) a excepción de la posición de NH) 8.00 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.77 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.18 (1H, s); 6.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.73 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.80 (2H, s); 3.13 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 3.5 Hz); 2.93 (1H, m); 2.70 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 9.0 Hz); 2.67 (1H, m); 2.50 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.25 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.85 (2H, m); (NH bajo el pico de HOD a 1.70); 1.36 (2H, m).

La base libre (290 mg) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. La evaporación de los disolventes a presión reducida dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo

pálido (281 mg).

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

Ejemplo 16B

Benzoato de (2R)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

y

Ejemplo 17B

Benzoato de (2S)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a,-triazaacenaftilen-3,8-diona

Se resolvió hidrocloruro de 2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona racémico, 200 mg, en sus dos enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (usando una columna preparativa Chiralpak IA, (5 micrónometros) de 21 x 250mm) con acetonitrilo 1:1 (que contenía isopropilamina a 0.1%) y acetonitrilo (que contenía TFA a 0.1%) como fase móvil.

(2*R*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (primer componente eluido):(81 mg)

(2*R*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (primer componente eluido):(81 mg)

Rotación óptica: αD a 23.9 ºC = -85.58 º (C =.798 en MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

La base libre se disolvió en metanol y se trató con ácido benzoico (1 equivalente). La evaporación de los disolventes a presión reducida dio el producto (Ejemplo 16B) en forma de la sal benzoato.

(2*S*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (segundo componente eluido):(76 mg)

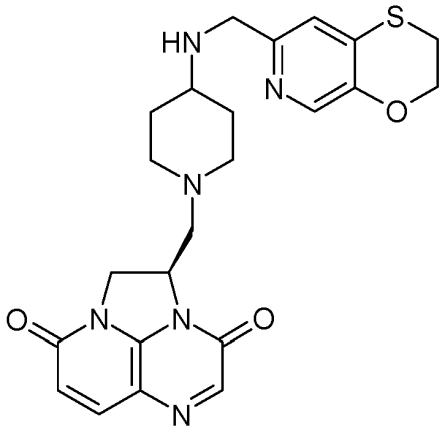
Rotación óptica: αD a 23.9 ºC = +84.9 º (C =.798 en MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

La base libre se disolvió en metanol y se trató con ácido benzoico (1 equivalente). La evaporación de los disolventes a presión reducida dio el producto (Ejemplo 17B) en forma de la sal benzoato.

Ejemplo 19A

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitaron (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (600 mg,1.991 mmol), 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) (325 mg, 0.900 eq.) y 20 μl de ácido acético en cloroformo:metanol (9:1, v:v, 30 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se trató la mezcla con

triacetoxiborohidruro de sodio (1.266 g, 3.0 eq.) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. Se inactivó la mezcla mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6 ml). Se añadió DCM (60 ml) y se continuó la agitación vigorosa durante 10 min, seguida de la separación de las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con (2M NH_3 en MeOH) a 0-12 % en DCM).

Se combinaron las fracciones apropiadas, y se evaporaron a presión reducida y se secaron al vacío durante toda la noche, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo pálido (658 mg).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m),2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.10-3.20 (3H, m), 3.75 (2H, s), 4.35-4.45 (3H, m), 4.50-4.60 (1H, dd), 5.00-5.10 (1H, m), 6.40 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.05 (1H, s).

Se suspendió la base libre (650 mg, 1.393 mmol) en DCM seco (10 ml), y se añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1.393 μl, 1.000 eq.). Se mantuvo el sistema sellado y se agitó durante 1 minuto, luego se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (682 mg).

Ejemplo 20

Hidrocloruro de 2-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

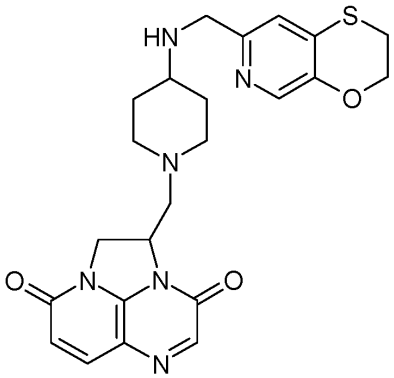
Ejemplo 19B

Trifluoroacetato de (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona

y

Ejemplo 21

(2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona racémica (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (360 mg, 1.195 mmol) con 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) (195 mg, 0.9 eq.) en cloroformo:metanol (9:1, v:v, 15 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se trató la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (760 mg, 3.0 eq.) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con (amoniaco 2 M en metanol) a 0-12 % en DCM, se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (235 mg, 42 %).

RMN y LC-MS idénticas al producto de Ejemplo 19A.

La base libre (225 mg) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. La evaporación de los disolventes a presión reducida dio el compuesto del título (Ejemplo 20) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido (224 mg).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

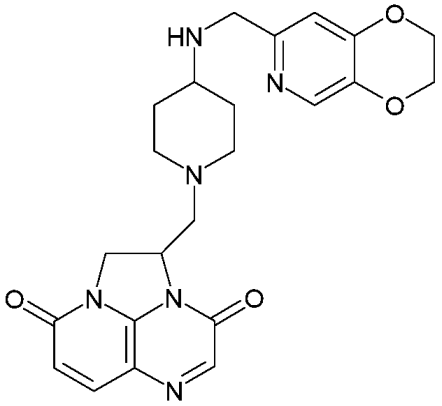
Se resolvió el hidrocloruro racémico del título (Ejemplo 20), 80 mg, en sus dos enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (usando una columna preparativa Chiralpak IA de 21 x 250mm, (5 micrómetros)) con metanol:acetonitrilo:*t*-butanol 2:2:1 (que contenía isopropilamina a 0.1 %) como fase móvil.

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (primer componente eluido): (31 mg) MS (ES+) m/z 467 (MH^+).El material 2*R* era de una pureza de 98.7 %; se efectuó una purificación adicional mediante HPLC de fase inversa sobre una columna C-18 Kromasil de 5 micrómetros (21 mm x 250 mm) eluida con agua (+TFA a 0.1 %) y acetonitrilo (+TFA a 0.1 %) 9:1 (3 series), dando la sal di-trifluoroacetato (Ejemplo 19B).

(2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (segundo componente eluido): (32 mg) (Ejemplo 21). La estereoquímica de este compuesto se determinó mediante cristalografía de rayos X de bajo peso molecular. MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

Ejemplo 22

Hidrocloruro de 2-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona racémica (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (50 mg, 0.166 mmol) en cloroformo:metanol 9:1 v:v (2 ml) con 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 2(c) o el documento WO03/087098, Ejemplo 19(d)) (28 mg, 1.0 equivalente) a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se trató la mezcla con triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3.0 equivalentes) con agitación vigorosa. Tras otros 25 minutos agitando, se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml), se diluyó con diclorometano y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica (frita hidrófoba) y se evaporó a presión reducida, dando una goma naranja, que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluyendo con (NH_3 2 M en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amorfo color crema (30 mg, 40 %).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

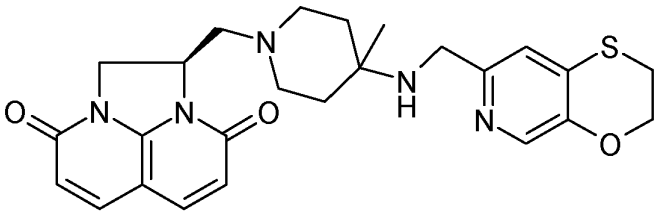
RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7.98 (1H, s); 7.88 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.77 (1H, s); 6.94 (1H, s); 6.37 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.12 (1H, m); 4.43 (2H, m); 4.35 (2H, m); 4.29 (2H, m); 3.73 (2H, s); 3.07 (1H, m); 3.03 (1H, m); 2.83 (1H, dd, *J* = 13.2 Hz, 8.3 Hz); 2.70 (1H, m); 2.44 (1H, m); 2.26 (1H, dt, *J* = 11.6 Hz, 2.4 Hz); 2.18 (1H, dt, *J* = 11.6 Hz, 2.4 Hz); 1.85 (2H, m); 1.33 (2H, m).

Se disolvió la base libre en DCM (1 ml) y se trató con una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (67 μl, 1.0 equivalente). Se selló el recipiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida, dando el compuesto del título (20 mg; se perdió parte del producto debido a las salpicaduras en la evaporación de los disolventes).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

Ejemplo 23

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-4-metil-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 4-Metil-4-({[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se trató una solución de ácido 1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-metil-4-piperidincarboxílico (12.092 g, 49.7 mmol) en tolueno (300 ml) con trietilamina(13.85 ml, 99 mmol), y luego azida de difenilfosforilo (21.42 ml, 99 mmol), y se calentó hasta 90 ºC durante 2 h (se observó burbujeo) antes del tratamiento con alcohol bencílico (10.34 ml, 99 mmol). A continuación, se calentó la reacción a 90 ºC durante otras 18 h, luego se enfrió, se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml), se separaron los extractos orgánicos y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (200 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, se aplicaron a una columna (acetato de etilo a 0-50 %:éter de petróleo 40-60, Rf = 0.4 en acetato de etilo:éter de petróleo 40-60 4:1), dando producto en forma de un aceite transparente (15.473 g, 89 %).

(b) (4-metil-4-piperidinil)carbamato de fenilmetilo

Se trató una solución de 4-metil-4-({[(fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidincarboxilato 1,1-dimetiletilo (15.473 g, 44.4 mmol) en DCM (50 ml) en atmósfera de argón a TA con ácido trifluoroacético (50 ml, 649 mmol), y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en agua (200 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml). Después, se basificó la fase acuosa con carbonato potásico sólido, se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 200 ml), se secaron luego estos extractos orgánicos ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en forma de un aceite amarillo (6.327 g, 57 %).

MS (ES+) m/z 249 (MH^+).

(c) (1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)carbamato de fenilmetilo

Se trató una solución de (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(g)) (1.494 g, 6.78 mmol) en DCM (50 ml) a 0 ºC en atmósfera de argón con trietilamina (1.7 ml, 12.20 mmol) y luego cloruro de metanosulfonilo (0.800 ml, 10.27 mmol), y después se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se trató la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato (200 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 200 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, dando el mesilato en bruto (2.082 g, 6.987 mmol, rendimiento en bruto de 103 %). Se disolvió el mesilato en acetonitrilo seco (30 ml) y luego se trató con piridina (1.097 ml, 13.57 mmol) y una solución de (4-metil-4-piperidinil)carbamato de fenilmetilo (3.164 g, 12.74 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml), y se calentó a reflujo (bloque calefactor a 95 ºC) durante 6 h. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción, se trató con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 200 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido naranja que luego se cromatografió (metanol a 0-10 %/DCM, Rf = 0.5 en metanol a 10 % /DCM), dando producto en forma de un sólido amarillo (1.848 g, 61 %).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

(d) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató una solución de (1-{[(2R)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)carbamato de fenilmetilo (1.848 g, 4.10 mmol) en etanol a TA en atmósfera de argón con paladio sobre carbono (pasta a 10 %) (0.462 g, 4.34 mmol) (20 % p/p) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Kielselguhr eluyendo con etanol (100 ml). Se trató la sustancia filtrada con paladio sobre carbono (pasta a 10 %) (0.462 g, 4.34 mmol) y se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Kielselguhr eluyendo con etanol (500 ml) y, a continuación, se evaporó la sustancia filtrada, dando el producto en forma de un sólido amarillo (1.294 g, 100 %).

MS (ES+) m/z 317 (MH^+).

(e) (1*R*)-1-[(4-Isocianato-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató una solución de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (1.294 g, 4.09 mmol) en DCM (30 ml) en atmósfera de argón a TA con trietilamina (0.684 ml, 4.91 mmol), luego dicarbonato de di-*terc*-butilo (1.045 ml, 4.50 mmol) y finalmente 4-dimetilaminopiridina (0.050 g, 0.409 mmol), y se agitó a TA durante 1 h. Se trató la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido amarillo que luego se cromatografió (metanol a 0-10 %/DCM, Rf = 0.5 en metanol a 10 %/DCM), dando el producto en forma de un sólido blanco (561 mg, 40 %).

MS (ES+) m/z 343 (MH^+).

(f) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató una solución de (1R)-1-[(4-isocianato-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (561 mg, 1.638 mmol) en THF (10 ml) y agua (10.00 ml) a TA con hidróxido de sodio (5 ml, 10.00 mmol), y se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se trató la reacción con HCl concentrado (5 ml, 12 M) y se agitó a TA durante 18 h, luego se evaporó. Se trató el sólido resultante con metanol (20 ml) y luego se decantó el disolvente del sólido y se evaporó, dando el producto en forma de un sólido verde impuro (687 mg, 108 %).

MS (ES+) m/z 317 (MH^+).

(g) *N*-(1-{[(2*R*)-4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se trató una solución de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (687 mg, 1.765 mmol) en DCM (20 ml) y trietilamina (1.476 ml, 10.59 mmol) a 0 ºC en atmósfera de argón con anhídrido trifluoroacético (0.299 ml, 2.118 mmol), y se agitó a TA durante 1 h. Se trató la reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un sólido naranja que luego se cromatografió (metanol a 0-10 %/DCM, Rf = 0.4 en metanol a 10 %/DCM), dando producto en forma de un sólido amarillo impuro (375 mg, 52 %).

MS (ES+) m/z 413(MH^+).

(h) *N*-(1-{[(1*R*)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se trató una solución de N-(1-{[(2R)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoroacetamida (375 mg, 0.909 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a TA con DDQ (248 mg, 1.091 mmol) y luego se calentó a 80 ºC durante 1 h. A continuación, se enfrió la reacción hasta la TA. Se trató la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de K_2CO_3 (5 %, 100 ml) y luego con DCM (100 ml), y se filtró la mezcla a través de Kieselguhr. Se separó la fracción orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 100 ml). A continuación, se secaron los disolventes orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto en forma de un aceite amarillo. La cromatografía sobre sílice (metanol a 0-10 %:DCM, Rf = 0.4 en MeOH a 10 %/DCM) dio el producto en forma de un aceite transparente (171 mg, 46 %).

MS (ES+) m/z 411(MH^+).

(i) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

Se trató N-(1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoroacetamida (171 mg, 0.417 mmol) con una solución a 7% de carbonato potásico (450 mg en 2 ml de agua/5 ml de metanol) y se agitó a TA durante 2 h, y luego a 70 ºC durante 18 h. Después, se evaporó y se disolvió en MeOH a 5 %/DCM (100 ml), se filtró y se purificó mediante SCX (5 g, eluyendo con MeOH y luego NH_3 0.5 M/MeOH y luego NH_3 2 M/MeOH). A continuación, se evaporaron las fracciones que contenían producto, dando producto en forma de un sólido rosa (60 mg, 46 %).

MS (ES+) m/z 315(MH^+).

(j) Compuesto del título

Se trató una suspensión de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (34 mg, 0.108 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.1 ml) a TA en atmósfera de argón con 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (19.60 mg, 0.108 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) y se agitó durante 2 h. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (68.8 mg, 0.324 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM, Rf = 0.4 en

metanol a 15 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (32 mg, 0.067 mmol, 62 %).

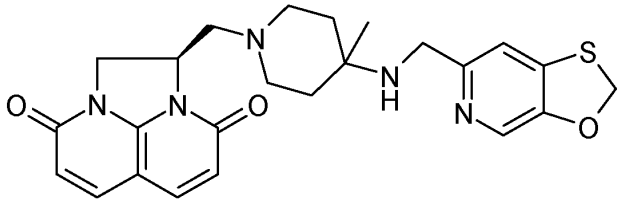
MS (ES+) m/z 517(MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.14 (3H, s), 1.42-1.70 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.05-3.22 (3H, m), 3.68 (2H, s), 4.28-4.48 (3H, m) 4.51-4.63 (1H, m), 4.96-5.11 (1H, m), 6.20-6.35 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 8.00 (1H, s).

La base libre en DCM/MeOH 2:1 (10 ml) se trató con HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la sal monohidrocloruro del título en forma de un sólido blanco (34 mg)

Ejemplo 24

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-metil-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (26 mg, 0.083 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 23(i)) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.1 ml) a TA en atmósfera de argón con [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (13.83 mg, 0.083 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) y se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (52.6 mg, 0.248 mmol) y se agitó a TA durante 0.5 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$(10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 50 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM, Rf = 0.3 en metanol a 15 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (29 mg, 75 %).

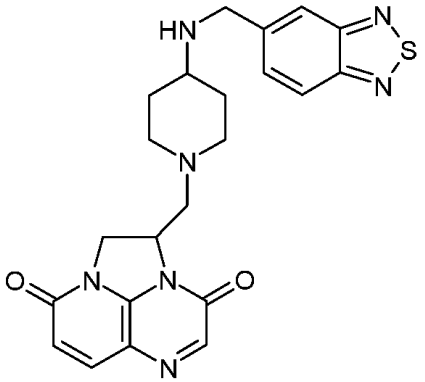
MS (ES+) m/z 466(MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.14 (3H, s), 1.40-1.71 (4H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.51-2.82 (4H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.73 (2H, s), 4.28-4.42 (1H, m) 4.51-4.65 (1H, m), 4.92-5.09 (1H, m), 5.72 (2H, s), 6.20-6.34 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.50-7.51 (2H, m), 7.98 (1H, s).

Se trató la base libre en DCM/MeOH 2:1 (5 ml) con HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó, dando la sal monohidrocloruro del título.

Ejemplo 25

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitaron (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (50 mg, 0.166 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 16(j)) y 2,1,3-benzotiadiazol-5-carbaldehído (25 mg, 0.918 eq) en cloroformo:metanol 9:1 v:v (1 ml) durante 2.5 horas. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3.000 eq.) en una porción y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min.

Después se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0.5 ml), seguida de diclorometano (10 ml), y se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min y se separaron las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con (2M NH_3 en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (41 mg).

MS (ES+) m/z 450(MH^+).

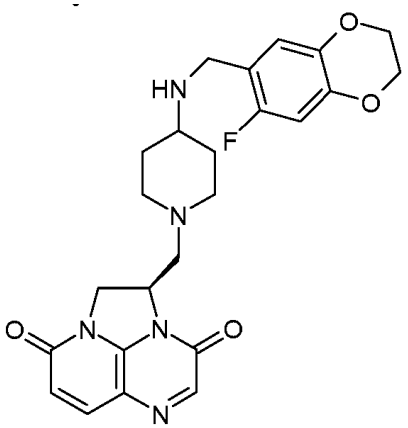
RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 7.95 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 7.90 (1H, s); 7.83 (1H, s); 7.77 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.61 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 1.8 Hz); 6.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.03 (1H, m); 4.56 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.39 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.2 Hz); 3.98 (2H, s); 3.14 (1H, dd, J = 13.2 Hz, 3.5 Hz); 2.94 (1H, m ancho); 2.69 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.34 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.25 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.89 (2H, m); (NH bajo el pico de HOD a 1.48); 1.37 (2H, m).

La base libre (35 mg, 0.078 mmol) se disolvió en DCM (1 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (1.0 M) en éter dietílico (78 μl, 1.0 eq.). Se selló el sistema y se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (38 mg).

MS (ES+) m/z 450(MH^+).

Ejemplo 26

Hidrocloruro de (2R)-2-[(4-{[(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitaron (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (50 mg, 0.166 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 16(j)) y 7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxaldehído (28 mg, 0.926eq.) (para la síntesis, véase el documento WO2002056882, Ejemplo 23(a)) en cloroformo:metanol 9:1 v:v (1 ml) durante 2.5 horas. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3.000 eq.) en una porción, y se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0.5 ml), seguida de diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min y se separaron las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con (NH_3 2 M en MeOH) a 0-12 % en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg).

MS (ES+) m/z 468(MH^+).

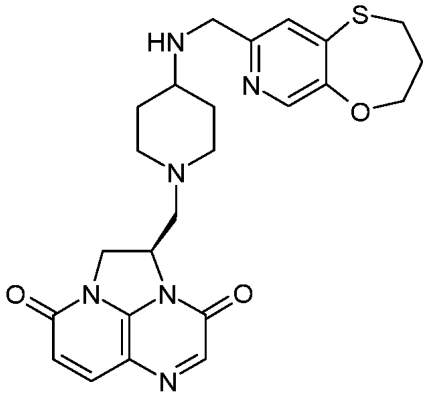
RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 6.79 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 6.57 (1H, d, *J* = 10.5 Hz); 6.38 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.03 (1H, m); 4.54 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.4 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.4 Hz); 4.23 (4H, m); 3.71 (2H, s); 3.12 (1H, dd, *J* = 12.9 Hz, 3.3 Hz); 2.92 (1H, m); 2.68 (2H, m); 2.68 (2H, m); 2.47 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.24 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.83 (2H, m); (NH bajo el pico de HOD a 1.50); 1.33 (2H, m).

Se disolvió la base libre (48 mg, 0.103 mmol) en DCM (1 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (1.0M) en éter dietílico (103 μl, 1.0 eq.). Se selló el sistema y se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, luego se eliminaron los disolventes a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (55 mg)

MS (ES+) m/z 468(MH^+).

Ejemplo 27

Hidrocloruro de (2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-c]piridin-8-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitaron (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (50 mg, 0.166 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 16(j)) y 3,4-dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-*c*]piridin-8-carbaldehído (29 mg, 0.895eq.) (se puede preparar de manera análoga a la síntesis de 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (WO2004058144, Ejemplo 60), pero sustituyendo el dibromoetano con dibromopropano) en cloroformo:metanol 9:1 v:v (1 ml) durante 2.5 horas. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3.000eq.) en una porción, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0.5 ml), seguida de diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min y se separaron las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con (NH_3 2 M en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (65 mg).

MS (ES+) m/z 481(MH^+).

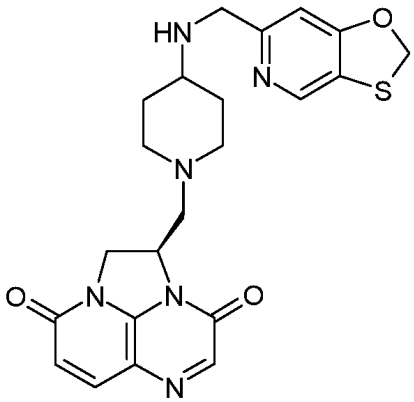
RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 8.12 (1H, s);7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.17 (1H, s); 6.38 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.5 Hz); 4.37 (3H, m); 3.79 (2H, s); 3.13 (3H, m); 2.94 (1H, m); 2.69 (2H, m); 2.52 (1H, m); 2.30 (4H, m); 1.86 (3H, m); 1.37 (2H, m).

La base libre (60 mg, 0.125 mmol) se suspendió en DCM seco (1 ml) y se añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (125 μl, 1.000 eq.). Se mantuvo el sistema sellado y agitado durante 1 minuto, luego se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo en la línea de vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (64 mg).

MS (ES+) m/z 481(MH^+).

Ejemplo 28

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[([1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) [1,3]Oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante: (i) el tratamiento de acetato de [5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil]metilo (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60(c)) con trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato y alcohol bencílico, dando acetato de {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo; (ii) el tratamiento de acetato de {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo con ácido trifluoroacético y trietilsilano, dando trifluoroacetato de acetato de {5-hidroxi-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo ; (iii) el tratamiento de trifluoroacetato de acetato de {5-hidroxi-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida y trietilamina, dando acetato de (4-[(fenilmetil)oxi]-5-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metilo; (iv) el tratamiento de acetato de (4-[(fenilmetil)oxi]-5-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metilo con (R)-(+)-2,2 bis(difenilfosfin)-1,1-binaftilo, acetato de paladio y 2-metil-2-propanotiolato de sodio, dando acetato de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo; (v) el tratamiento de acetato de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo con paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno, dando acetato de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil}metilo; (vi) el tratamiento de acetato de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil}metilo con ácido clorhídrico concentrado, dando 2-(hidroximetil)-5-mercapto-4(1H)-piridinona; (vii) el tratamiento de 2-(hidroximetil)-5-mercapto-4(1H)-piridinona con carbonato potásico y dibromometano, dando [1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilmetanol y (viii) el tratamiento de [1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-ilmetanol con dióxido de manganeso, dando el compuesto del título.

(b) Compuesto del título

Se agitaron (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (50 mg, 0.166 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 16(j)) y [1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridin-6-carbaldehído (25 mg, 0.901eq.) en cloroformo:metanol 9:1 v:v (1 ml) durante 2.5 horas. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3.000eq.) en una porción y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0.5 ml), seguida de diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min, y se separaron las fases (frita hidrófoba). Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con (NH_3 2 M en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron a presión reducida, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo pálido (48 mg).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, s); 7.82 (1H, s); 7.76 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 6.80 (1H, s); 6.38 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.77 (2H, s); 5.03 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.6 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.4 Hz); 3.81 (2H, s); 3.13 (1H, dd, *J* = 13.0 Hz, 3.5 Hz); 2.93 (1H, m); 2.68 (2H, m); 2.49 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 2.24 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.6 Hz); 1.84 (3H, m); (NH bajo el pico de HOD a 1.66); 1.34 (2H, m).

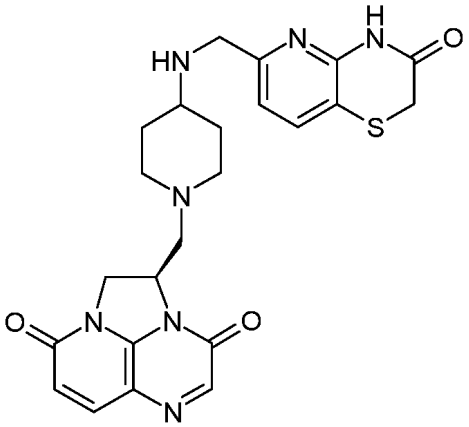
MS (ES+) m/z 453(MH^+).

Se suspendió la base libre del compuesto del título (48 mg, 0.106 mmol) en DCM seco (1 ml) y se añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (106 μl, 1.000 eq.). Se mantuvo el sistema sellado y agitado durante 1 minuto, luego se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo en la línea de vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (48 mg).

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

Ejemplo 29

Hidrocloruro de (2*R*)-2-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitaron (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (50 mg, 0.166 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 16(j)) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carboxaldehído (29 mg, 0.90eq.) (para la síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 301(d)) en cloroformo:metanol 9:1 (1 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 3,00eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, luego se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0.5 ml), y se diluyó la fase orgánica con DCM (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos, luego se separó la fase orgánica (frita hidrófoba) y se evaporó a presión reducida. Se recogió el residuo en DCM (aproximadamente 3 ml) + 1 gota de MeOH y se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice (eluida con (NH_3 2 M en MeOH) a 0-12 % en DCM). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.58 (1H, s ancho); 7.83 (1H, s); 7.77 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 7.57 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.38 (1H, d, *J* = 9.7 Hz); 5.04 (1H, m); 4.55 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 4.5 Hz); 4.38 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz, 9.3 Hz); 3.82 (2H, s); 3.47 (2H, s): 3.14 (1H, dd, *J* = 13.0 Hz, 3.5 Hz); 2.94 (1H, m); 2.69 (2H, m); 2.51 (1H, m); 2.33 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.4 Hz); 2.25 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 2.4 Hz); (NH bajo el pico de HOD a 2.06); 1.85 (2H, m); 1.37 (2H, m).

MS (ES+) m/z 480(MH^+).

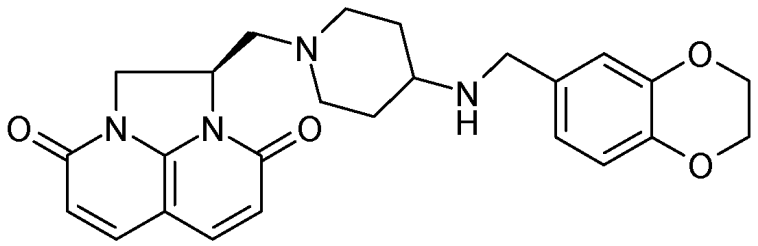
Se disolvió la base libre del compuesto del título (43 mg, 0.090 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Se mantuvo el sistema sellado y agitado durante 1 minuto, y luego se eliminaron los disolventes a presión reducida y se secó el residuo en la línea de vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo (38 mg).

MS (ES+) m/z 480(MH^+).

Se eliminaron los disolventes y se secó el sódico en el desecador (P_2O_5) durante toda la noche, proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (51 mg, LCMS y RMN coincidentes con producto).

Ejemplo 30

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (60 mg, 0.161 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.067 ml, 0.482 mmol), y se agitó a TA durante 15 h. A continuación, se trató la solución con 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (disponible en el mercado) (23.75 mg, 0.145 mmol) y se agitó durante otros 30min. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se agitó a TA durante 30min. La LC-MS tras 30 min mostró parte de material de partida presente, y se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (19 mg) y se agitó la reacción durante 15 min. Luego se trató esto con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando el compuesto del título en forma de la base libre (48 mg, 67 %) en forma de una goma amarilla.

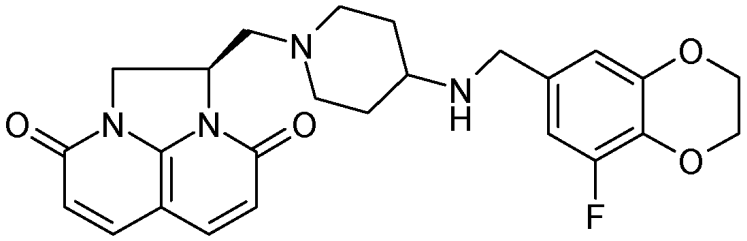
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.28-1.51 (m, 2H),1.75-1.99 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.4de 1 a 2.80 (m, 3H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.31-4.42(m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.90-5.08 (m, 1H), 6.20-6.32 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (44 mg, 53 %). LCMS fue coincidente con producto.

Ejemplo 31

Hidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-{[(8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (50 mg, 0.134 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.056 ml, 0.402 mmol), y se agitó a TA durante 15 min. A continuación, se trató la solución con 8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 8(b)) (21.96 mg, 0.121 mmol), y se agitó durante otros 30 min. Se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.402 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. La LCMS tras 30min mostró que todavía había material de partida y la imina del producto, de modo que se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg), se agitó la reacción durante otros 30 min. La LCMS, tras este tiempo, mostró que la reacción se había completado. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título (6 mg, 9.6 %) en forma de un sólido amarillo pálido y parte de producto en bruto (15 mg, 24 %) en forma de un sólido amarillo pálido impuro, que se purificó usando una columna de SCX, dando más compuesto del título idéntico, base libre.

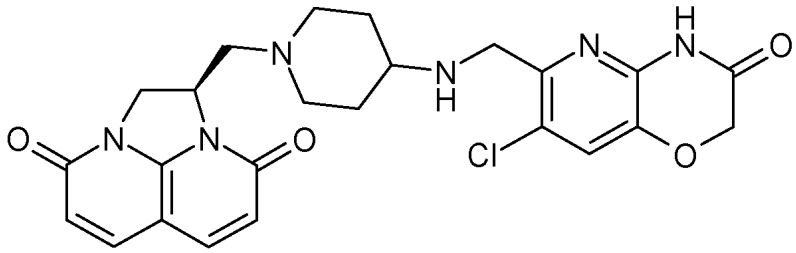
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.15-1.50 (m, 2H),1.70-2.10 (m, 2H), 2.15-2.39 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 1H), 2.60-2.74 (2H, m), 2.85-3.11 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.22-4.45(m, 5H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.09 (m, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 6.60-6.72 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

Después, se trató la base libre del compuesto del título con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, dando el compuesto del título en forma de la sal monohidrocloruro (16.7 mg, 27.5 %). La LCMS fue coincidente con producto.

Ejemplo 32

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-{[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j) (80 mg, 0.266 mmol), 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003064421, Ejemplo 15(c)) (62.3 mg, 0.293 mmol) y bicarbonato de sodio (100 mg, 1.190 mmol) en DCM (4 ml) y metanol (1 ml), dando una solución marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y se dejó agitando la reacción a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.533 mmol) y se dejó agitando la reacción a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0-10 %/DCM (NH_4OH a 1 %). La LCMS y la RMN de ^{1}H del producto fueron coincidentes con el compuesto del título en forma de la base libre.

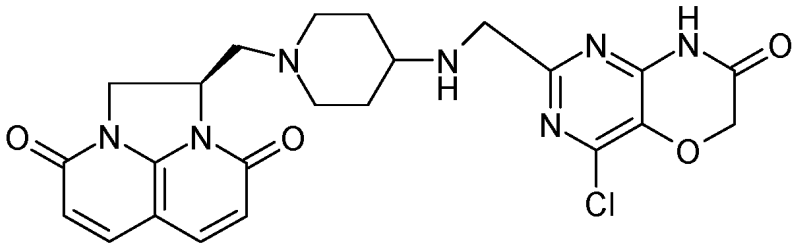
RMN de ^{1}H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.24-1.45 (m, 2H),1.79-1.96 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.59-2.68 (m,1H), 2.87-3.09 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.07-5.15(m, 1H), 6.26-6.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 497/499 (MH^+).

Se recogió la base libre del compuesto del título en MeOH a 10 %/DCM y se trató con HCl 1 N, formándose el compuesto del título en forma de la sal diHCl (55 mg, 36.2 %).

Ejemplo 33

(1*R*)-1-[(4-{[(4-Cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



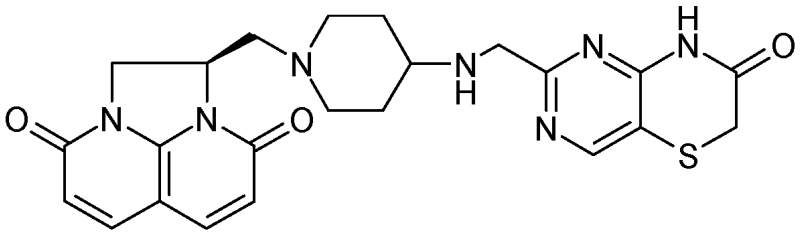
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se combinaron (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (60 mg, 0.178 mmol), 4-cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2008009700, Ejemplo 124(g)) (38 mg, 0.178 mmol) y bicarbonato de sodio (150 mg, 1.78 mmol) en DCM(5 ml) y metanol (1 ml), dando una solución marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y se dejó agitando la reacción a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.533 mmol) y se dejó agitando la reacción a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0-20 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando el compuesto del título (4 mg de sólido naranja, 4.51 %).

RMN de ^1H δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.28-1.51 (m, 2H),1.75-1.99 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.41-2.80 (m, 3H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.31-4.42(m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.90-5.08 (m, 1H), 6.25-6.32 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 498/500 (MH^+).

Ejemplo 34

Dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-{[(7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]tiazin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) [(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo

Se trató una solución de 5-bromo-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (15 g, 79 mmol) y mercaptoacetato de etilo (8.58 ml, 79 mmol) en DMF (200 ml) con bisulfato de tetrabutilamonio (6.67 g, 19.64 mmol) y carbonato potásico (23.88 g, 173 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la solución y se concentró a presión reducida, proporcionando compuesto del título en bruto en forma de un aceite amarillo que forma espuma a presión reducida.

MS (ES+) m/z 231.1 (MH^+).

(b) [(2,4-Dicloro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo

Se trató una suspensión de [(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo (material en bruto) (18.19 g, 79 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 ml, 1073 mmol) con dimetil-anilina (2.500 ml, 19.72 mmol), y se calentó la reacción a reflujo y se agitó durante 2 horas. La solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre hielo para detener el exceso de oxicloruro de fósforo. Una vez inactivada, se extrajo la capa orgánica con CH_2Cl_2 (3 veces). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el material en bruto usando un gradiente de EtOAc a 0-50 %/Hexanos. El producto se aisló en forma de un aceite amarillo oscuro.

RMN de ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*) ppm 1.22 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.15 (d, *J* = 7.33 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

(c) [(4-Amino-2-cloro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo

Se trató una solución de [(2,4-dicloro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo (2.0 g, 7.49 mmol) en DMF (75 ml) con amoniaco en isopropanol (7.49 ml, 14.97 mmol) en un tubo a presión. Se tapó el tubo, y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Una vez completada, se concentró la solución a presión reducida y se bombeó para eliminar cualquier DMF residual. El material en bruto se cromatografió usando un gradiente de acetona a 0-10 %/cloroformo. El producto contenía una pequeña cantidad de material ciclado (que es el producto de la siguiente etapa). El producto se aisló en forma de un sólido amarillo claro.

MS (ES+) m/z 248.0 (MH^+).

(d) 2-Cloro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6H)-ona

Se calentó una suspensión de [(4-amino-2-cloro-5-pirimidinil)tio]acetato de etilo (0.786 g, 3.17 mmol) en etanol (50 ml) hasta 70 ºC. Se añadió carbonato de cesio (1.034 g, 3.17 mmol) y la solución se calentó durante otros 5 minutos. Un sólido blanco precipitó de la solución casi de inmediato. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se llevó a pH = 5 con HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con CH_2Cl_2 (2 veces). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida, proporcionando un sólido amarillo claro.

MS (ES+) m/z 202.0 (MH^+).

(e) 2-Etenil-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6H)-ona

Se trató 2-cloro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6H)-ona (0.639 g, 3.17 mmol) con tributilvinil-estaño (1.388 ml, 4.76 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) (0.293 g, 0.254 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y tolueno (4 ml) en un vial apto para microondas. Se calentó la reacción en el microondas a 140 ºC durante 20 minutos. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa orgánica con EtOAc (2 veces). Se combinó la solución orgánica, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró a presión reducida. El material en bruto se cromatografió usando un gradiente de CH_2Cl_2 a 0-60 %/(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) (90:10:1). El producto se aisló en forma de una mezcla del producto deseado y trifenilfosfina. Se obtuvo material puro mediante trituración y lavado con éter dietílico. El producto se aisló en forma de un sólido naranja.

MS (ES+) m/z 194.0 (MH^+).

(f) 7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-2-carbaldehído

Se enfrió una solución de 2-etenil-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6H)-ona (0.262 g, 1.356 mmol) en metanol/DCM hasta -78 ºC y se trató con ozono hasta que la solución se volvió azul. Se agitó la solución a -78 ºC durante otros 5 minutos más. Se añadió dimetilsufuro (5.0 ml, 67.6 mmol) y se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Se concentró la solución sobre gel de sílice y el material en bruto se cromatografió usando un gradiente de CH_2Cl_2 de 0-100 %/(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) (90:10:1). El producto se aisló en forma de un sólido amarillo claro.

MS (ES+) m/z 195.9 (MH^+).

(g) Compuesto del título

Se trató una suspensión de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (0.060 g, 0.179 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH 1:1 (10 ml) con 7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-2-carbaldehído (0.035 g, 0.179 mmol) y bicarbonato de sodio (0.151 g, 1.793 mmol). Se añadió Na_2SO_4 en exceso y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.114 g, 0.538 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución sobre gel de sílice y el material en bruto se cromatografió usando un gradiente de CH_2Cl_2 a 0-100 %/(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) (90:10:1). La base libre del compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo (0.027 g).

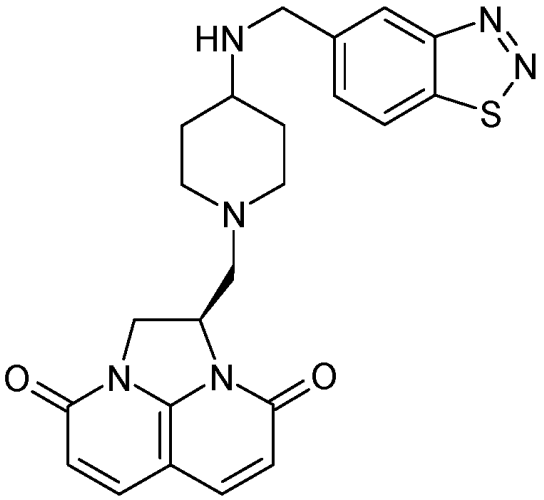
MS (ES+) m/z 480.1 (MH^+).

RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1.62 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H) 1.61 (s a., 1 H) 1.90 - 2.09 (m, 3 H) 2.20 - 2.42 (m, 2 H) 2.59 - 2.78 (m, 2 H) 3.14 (dd, *J* = 12.88; 3.03 Hz, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 4.41 (dd, *J* = 12.38; 9.35 Hz, 1 H) 4.57 (dd, *J* = 12.63; 4.04 Hz, 1 H) 5.04 (dd, *J* = 7.96; 4.42 Hz, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 6.28 (dd, *J* = 16.29; 9.22 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J* = 3.28 Hz, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H).

La sal di-HCl del título se formó disolviendo la base libre en CH_2Cl_2 y añadiendo 0.113 ml de HCl 1 N/éter.

Ejemplo 35

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (60 mg, 0.161 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a TA bajo nitrógeno con trietilamina (0.067 ml, 0.482 mmol), y se agitó a TA durante 15 h. A continuación, se trató la solución con 1,2,3-benzotiadiazol-5-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO0208224, Ejemplo 20(a)) (23.75 mg, 0.145 mmol) y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se agitó a TA durante 45 min. La LC-MS tras 45 min mostró que la reacción se había completado. Se trató luego esta con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-5 %/DCM/metano a l5 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título (26 mg, 36 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

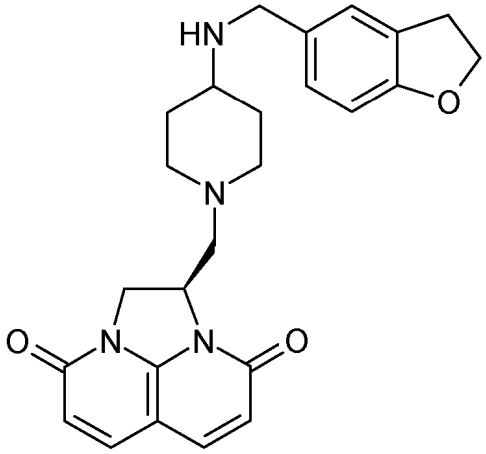
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.30-1.49 (m, 2H),1.80-1.98 (m, 2H), 2.21-2.39 (m, 2H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.31-4.42(m, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 6.20-6.31 (m, 2H), 7.45-7.53 (2H, m), 7.71 (d, 1H). 8.11 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (16.2 mg, 20.8 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 36

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (60 mg, 0.161 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a TA bajo nitrógeno con trietilamina (0.067 ml, 0.482 mmol), y se agitó a TA durante 15 min. A continuación, se trató la solución con 2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbaldehído (disponible en el mercado) (0.020 ml, 0.161 mmol) y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se agitó a TA durante 45 min. Después, se trató esto con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas ($NaSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 5-25 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título (24 mg, 34.5 %) en forma de un sólido blanco.

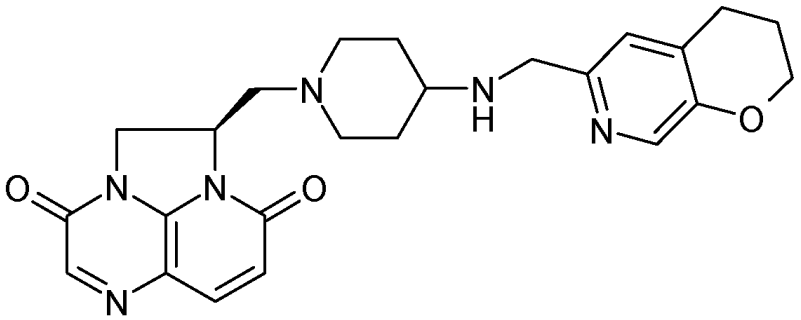
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.22-1.49 (m, 2H),1.79-2.10 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.32-4.42(m, 1H), 4.51-4.62 (m, 3H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.22-6.33 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.45-7.52 (2H, m).

MS (ES+) m/z 433 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (22.7 mg, 28.6 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 37

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (4 ml) y metanol (0.200 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con trietilamina (0.042 ml, 0.301 mmol), y se agitó durante 0.25 h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 126(e)) (16.35 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, todavía quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron 30 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) seguida de metanol a 20 %/DCM (25 ml) y se extrajo la capa orgánica y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con metanol a 20 %/DCM (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 60 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (0-MeOH a 20 %/DCM), proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (39 mg, 87 %).

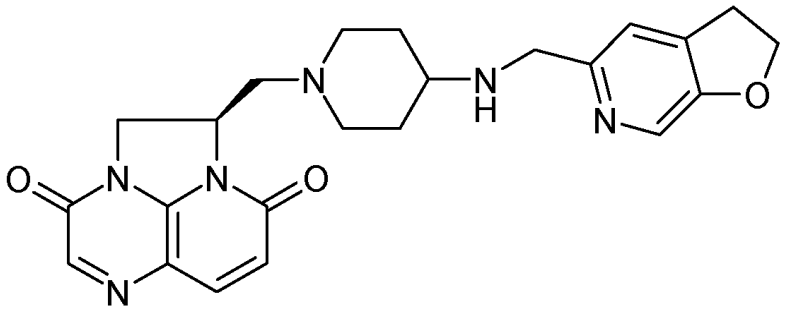
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.25-1.45 (m, 2H), 1.78-2.08 (m, 4H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.67-2.80 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de metanol/DCM y se trató con 1 eq de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (en presencia de P_2O_5) durante un fin de semana, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un sólido amarillo (40.6 mg, 79 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 38

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (20 ml) y metanol (0.800 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con trietilamina (0.042 ml, 0.301 mmol), y se agitó durante 0.25 h (la suspensión se convirtió en una solución). Después, se añadió 2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 43(f)(14.94 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, todavía quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron 30 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), seguida de metanol a 20 %/DCM (25 ml), y se extrajo la capa acuosa y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con metanol a 20 %/DCM (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 50 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (metanol a 0-20 %/DCM), proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (31 mg, 71.2 %).

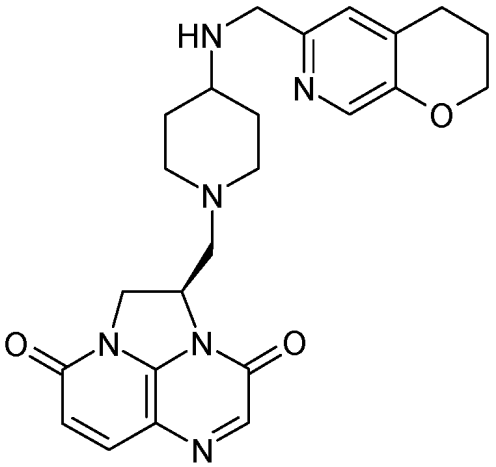
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1.25-1.43 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 2H), 2.22-2.35(m, 2H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 3H), 4.96-5.06 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de metanol/DCM y se trató con 1 eq de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (en presencia de P_2O_5) durante el fin de semana, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un sólido naranja (33.5 mg, 67.4 %). LCMS fue coincidente con producto.

Ejemplo 39

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (60 mg, 0.199 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-6-

carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 126(e)) (29.2 mg, 0.179 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.061 ml) a TA bajo nitrógeno con triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0.597 mmol), y se agitó a TA durante 30 min. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se purificaron usando cromatografía de sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro

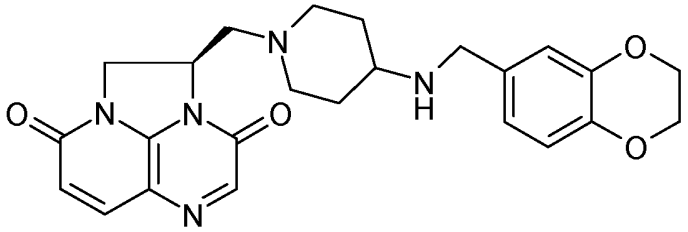
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.28-1.40 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.14-2.34 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.97-5.03 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

Se trató la base libre del compuesto del título en una pequeña cantidad de DCM con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico (0.17 ml), se evaporó y se secó en un desecador durante toda la noche, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (57.3 mg, rendimiento de 56.4 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 40

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (60 mg, 0.199 mmol) y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (disponible en el mercado) (29.4 mg, 0.179 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a TA bajo nitrógeno con triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0.597 mmol), y se agitó durante 90 min. La LC-MS tras 90 min mostró que la reacción se había completado. Se trató esta con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título (46.8 mg, 58.4 %) en forma de una goma amarilla.

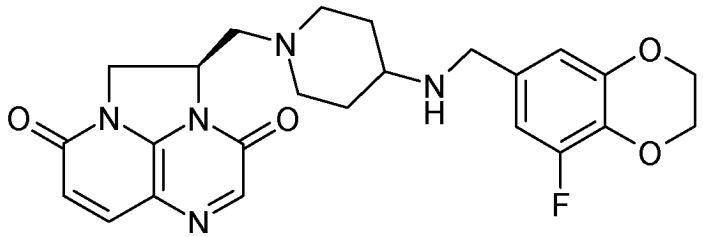
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.20-1.41 (m, 2H),1.73-1.91 (m, 2H), 2.09-2.38 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.32 (m, 4H). 4.32-4.42 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.71-6.85 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.81 s, 1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (43.8 mg, 53.4 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 41

Hidrocloruro de (2*R*)-2-[(4-{[(8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó una suspensión de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (58.5 mg, 0.194 mmol) y 8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-

carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 8(b)) (31.8 mg, 0.175 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 0.5 h. Después, se trató esto con triacetoxiborohidruro de sodio (123 mg, 0.582 mmol) y se agitó durante 90 min. A continuación, se trató esto con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($NaSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se purificaron usando cromatografía de sílice (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de una goma amarilla (44.9 mg, 49.5 %).

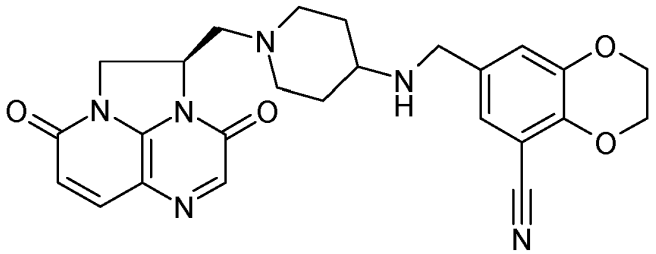
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.24-1.55 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.92 (d, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.26-4.30 (m, 4H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62-6.67 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, y luego se evaporó y se secó en un desecador durante toda la noche, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (30.1 mg, 29.2 %). LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 42

Hidrocloruro de 7-{[(1-{[(2*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo



Se trató una suspensión de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (60 mg, 0.199 mmol) y 7-formil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (para la síntesis, véase el documento WO06014580, Preparación 13, o el documento WO2007122258, Ejemplo 31(d)) (37.7 mg, 0.199 mmol) en cloroformo (2 ml) y metanol (0.100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0.597 mmol), y se agitó durante 90 min. Después, se trató esto con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$(10 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($NaSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se purificaron usando cromatografía de sílice (metanol a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de una goma amarilla (40 mg, 42,3 %).

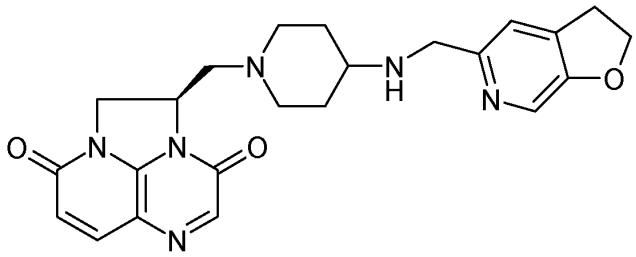
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.24-156 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.29-4.41 (m, 5H), 4.53-4.57 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 475 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico, se evaporó y se secó en un desecador durante toda la noche, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (45 mg, 42 %) en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS coincidente con producto.

Ejemplo 43

Hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se agitó una suspensión de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (70 mg, 0.232 mmol) y 2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 43(f) (34.6 mg, 0.232 mmol) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.250 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 0.5 h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0.697 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, no quedaba material de partida, por lo que se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), seguida de metanol a 20 %/DCM (25 ml), y se extrajo la capa acuosa y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con metanol a 20 %/DCM (2x25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 90 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (77 mg, 76 %).

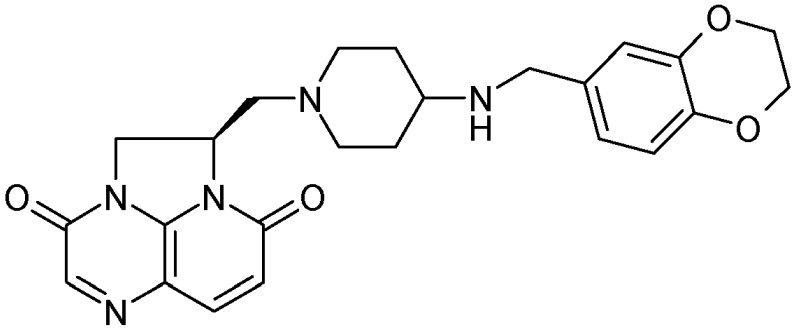
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.28-1.48 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 3H), 4.95-5.08 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de metanol/DCM y se trató con 1 eq de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (en presencia de P_2O_5) durante un fin de semana, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un sólido blanquecino (78.9 mg, 68.5 %). LCMS fue coincidente con producto.

Ejemplo 44

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (4 ml) y metanol (0.200 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con trietilamina (0.042 ml, 0.301 mmol), y se agitó durante 0.25 h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (disponible en el mercado) (16.45 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 3 h, se añadieron otros 40 mg más de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadieron otros 30 mg más de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 1 h, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), seguida de MeOH a 20 %/DCM (25 ml), y se separó la capa acuosa de la capa orgánica. Se volvió a extraer la capa acuosa dos veces con MeOH a 20 %/DCM (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $NaSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), dando 27 mg de la base libre del compuesto del título (rendimiento total de 59.9 %).

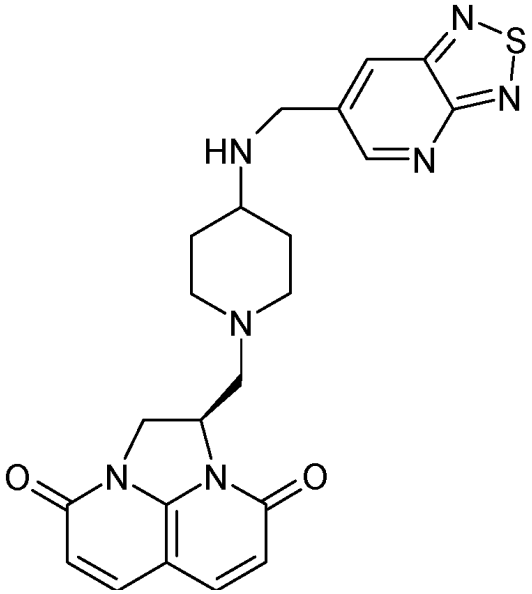
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.21-1.42 (m, 2H), 1.70-1.92 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.58-2.78 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.25(s, 4H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.75-6.84 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.87 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH/DCM y se trató con 1 eq de una solución 1 M de HCl en Et_2O. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (P_2O_5) durante toda la noche, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal momo-HCl (26 mg, 0.051 mmol, rendimiento de 50.7 %) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 45

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[([1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



A dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j) (60 mg, 0.161 mmol), se añadieron cloroformo (3 ml), metanol (0.3 ml) y trietilamina (0.067 ml, 0.482 mmol). Se agitó la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, y luego se añadió [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbaldehído (para la preparación, véase el Ejemplo 49(b)) (25.2 mg, 0.153 mmol). Se agitó la reacción durante otras 2 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se siguió agitando durante 16 horas. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol) y se siguió agitando durante 2 horas. Se dividió la reacción entre solución saturada de $NaHCO_3$ y MeOH a 20 % en DCM. Se siguió extrayendo la fase acuosa con MeOH a 20 % en DCM y se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de una frita hidrófoba y se concentraron, dando un sólido de color marrón rojizo (~65 mg). Se purificó este mediante cromatografía de sílice eluyendo con MeOH a 0-20 % en DCM, dando la base libre del compuesto del título en forma de una goma de color tostado pálido (18 mg).

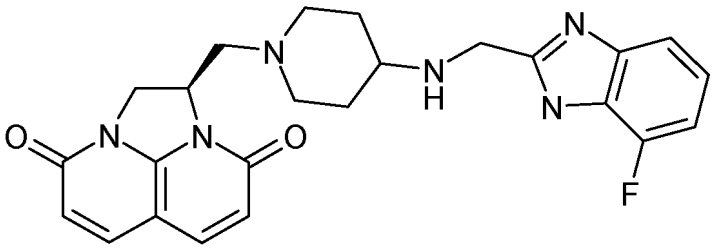
RMN de ^{1}H δH CD_3OD 400 MHz 1.30 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.88 (d a, 1H), 1.98 (d a, 1H), 2.28 (c, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.06 (d a, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.28 (dd, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.41 (d a, 1H), 9.08 (d a, 1H)

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se disolvió en DCM:MeOH 2:1 (1 ml) y se añadió HCl (1 M en éter dietílico) (0.040 ml, 0.04 mmol). Se evaporó el disolvente, dando un sólido marrón pálido (22 mg, 28 %).

Ejemplo 46

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-{[(4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (80 mg, 0.238 mmol), 4-fluoro-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 320) (42.9 mg,

0.261 mmol), y bicarbonato de sodio (100 mg, 1.190 mmol) en DCM (4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y se agitó la reacción a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0.475 mmol) y se agitó la reacción a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0 - 10 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando la base libre del compuesto del título. Las LCMS y RMN de ^1H fueron coincidentes con el producto deseado.

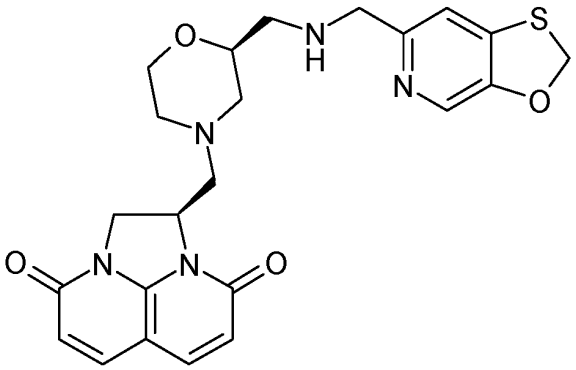
RMN de ^1H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.35-1.55 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.91-2.99 (m,1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.41-4.50 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.25-6.36 (m, 2H), 6.91-7.05 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se recogió en MeOH a 10 %/DCM y se trató con HCl 1 N, formándose el compuesto del título en forma de la sal diHCl (17 mg, 0.033 mmol, rendimiento de 13.73 %).

Ejemplo 47

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-[((2*S*)-2-{[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-4-morfolinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-



diona

(a) [((2*S*)-4-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-2-morfolinil)metil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron(1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(g)) (450 mg, 2.043 mmol) y trietilamina (0.342 ml, 2.452 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC, dando una solución naranja. Se añadió sulfonilcloruro de metano (0.174 ml, 2.248 mmol), y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 1 h. La LCMS indicó que se había formado metanosulfonato. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml) y se lavó con 2 x 25 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró la solución al vacío, y se recogió en acetonitrilo (20.00 ml). Se añadió piridina (0.500 ml) seguida de [(2*R*)-2-morfolinilmetil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para la síntesis, véase el documento WO2008009700, Ejemplo 89(e)) (884 mg, 4.09 mmol), y se calentó la reacción hasta 75 ºC. Se agitó la reacción durante 5 h, momento en donde la LCMS indicó una reacción completa. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró al vacío. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml) y se lavó con 25 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Se purificó el residuo resultante sobre sílice MeOH a 0-10 %/DCM, y el compuesto del título (805 mg, 1.539 mmol, rendimiento de 75 %) se aisló en forma de un aceite rojo.

MS (ES+) m/z 419 (MH^+).

(b) [((2*S*)-4-{[(1*R*)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió [((2*S*)-4-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (805 mg, 1.924 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a TA bajo nitrógeno, dando una solución naranja. Se añadió DDQ (655 mg, 2.89 mmol), y la reacción se volvió muy oscura. Se calentó la reacción hasta 90 ºC en un baño de aceite, y se agitó durante 30 min. Se enfrió la reacción hasta TA, se añadieron 200 ml de una solución acuosa de K_2CO_3 a 5 % y la reacción se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl; se separó la capa orgánica y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró, dando el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH a 0 - 20 %/$CHCl_3$, dando el compuesto del título (830 mg, 1.794 mmol, rendimiento de 93 %) en forma de un aceite rojo.

MS (ES+) m/z 417 (MH^+).

(c) (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (HCl)

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió [((2*S*)-4-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (830 mg, 1.993 mmol) en DCM (10 ml), dando una solución marrón. Se añadió HCl 4 N en dioxano (2.491 ml, 9.96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA. Tras 30 min, la solución se volvió turbia, por lo que se añadieron 2 ml de metanol y se agitó la reacción durante otros 30 min. Se concentró la reacción al vacío, dando el producto deseado en forma de una sal HCl (520 mg, 1.474 mmol, rendimiento de 74.0 %) en forma de un sólido marrón que se usó sin purificación adicional.

(d) Compuesto del título:

A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (HCl) (85 mg, 0.241 mmol), [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (40.3 mg, 0.241 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) y $NaHCO_3$ (60.7 mg, 0.723 mmol) en DCM (4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión amarilla. Se agitó la reacción durante toda la noche y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol). Se agitó la reacción durante 4 h, luego se filtró a través de celite y se lavó el lecho con MeOH a 10 %/DCM. La cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH a 0 - 10 %/$CHCl_3$ (NH_4OH a 1 %) dio la base libre del compuesto del título, en donde la LCMS, RMN de ^1H fueron coincidentes.

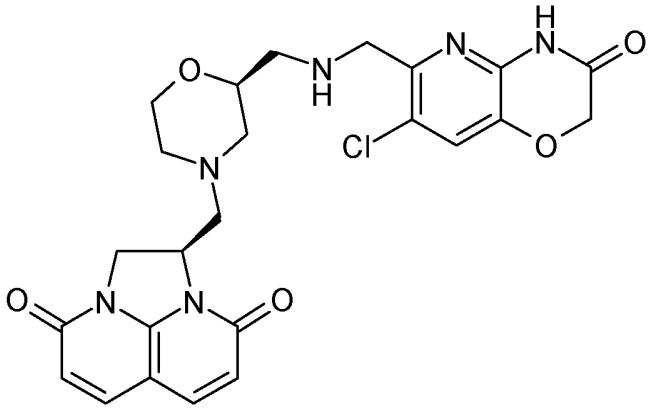
RMN de ^1H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2.02-2.13 (m, 1H), 2.34-2.49 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 2H), 3.72-3.89 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 2H), 6.23-6.38 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se recogió en MeOH a 10 %/DCM y se trató con 500 µl de HCl 1 N en éter. Se concentró la solución al vacío, dando el compuesto del título en forma de la sal diHCl (49 mg, 0.091 mmol, rendimiento de 37.6 %) en forma de un sólido color tostado.

Ejemplo 48

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (HCl) (para la preparación, véase el Ejemplo 47(c)) (85 mg, 0.241 mmol), 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído (51.0 mg, 0.241 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2003064421, Ejemplo 15(c)), y $NaHCO_3$ (60.7 mg, 0.723 mmol) en DCM (4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión amarilla. Se añadió Na_2SO_4 (171 mg, 1.205 mmol), se agitó la reacción durante toda la noche, y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol). Se agitó la reacción durante 4 h, se filtró a través de celite, y se lavó el lecho con MeOH a 10 %/DCM. La cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH a 0 - 10 %/$CHCl_3$ (NH_4OH a 1 %) dio la base libre del compuesto del título en donde la LCMS, RMN de ^1H fueron coincidentes con el producto deseado.

RMN de ^1H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2.05-2.13 (m, 1H), 2.32-2.49 (m, 2H), 2.59-2.80 (m, 2H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.72-3.96 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.10-5.18 (m, 1H), 6.22-6.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H) 7.72-7.80 (m, 2H).

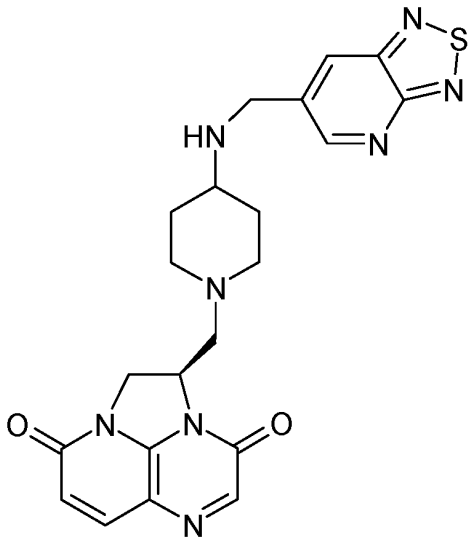
MS (ES+) m/z 513/515 (MH^+).

La base libre del compuesto del título se recogió en MeOH a 10 %/DCM y se trató con 500 µl de HCl 1 N en éter. La

solución se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de la sal diHCl (61 mg, 0.104 mmol, rendimiento de 43.2 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 49

(2*R*)-2-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) 6-[(*E*)-2-Feniletenil]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridina

A 6-bromo[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridina (para la preparación, véase *Indian Journal de Chemistry*, Apartado B: "Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry" (1979), 17B(1), 13-16) (1.9 g, 8.79 mmol), ácido [(E)-2-feniletenil]borónico (1.561 g, 10.55 mmol) y tetraquistrifenilfosfin-paladio(0) (0.508 g, 0.440 mmol), se añadió 1,4-dioxano (38 ml) y luego carbonato potásico (1.276 g, 9.23 mmol) en agua (19 ml). A continuación, se agitó la reacción a reflujo durante 1.5 horas. Se dividió la reacción enfriada entre cloroformo y agua. Se separaron las fases con a frita hidrófoba y se concentraron los extractos orgánicos, dando un sólido negro/goma (~2.4 g). Se purificó este material en bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc a 20-50 % en ciclohexano, dando el producto en forma de un sólido amarillo/marrón (0.88 g).

RMN de ^{1}H δH D6-DMSO 400 MHz 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 240 (MH^+).

(b) [1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbaldehído

A 6-[(E)-2-feniletenil]-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridina (0.88 g, 3.68 mmol), se añadió acetona (30 ml), N-metil-morfolin-N-óxido, 50 % en peso en agua (1.525 ml, 7.35 mmol) y luego tetróxido de osmio en agua (0.225 ml, 0.037 mmol). Luego se agitó la reacción durante 20 horas. A la solución de color marrón pálido, se añadió peryodato de sodio (3.15 g, 14.71 mmol) y se siguió agitando durante 45 min. Se redujo el disolvente mediante rotavapor y el resto se dividió entre cloroformo y agua. Se siguió extrayendo la fase acuosa con cloroformo y se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de una frita hidrófoba y se concentraron, dando sólido marrón/negro (0.6 g). Se purificó una parte de este material (0.575 g) mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc a 20 % en ciclohexano, obteniéndose un sólido amarillo pálido (160 mg).

RMN de ^{1}H δH D6-DMSO 400 MHz 9.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

(c) Compuesto del título

A dihidrocloruro de (2*R*)-2-[(4-aminociclohexil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j)) (100 mg, 0.333 mmol), se añadieron cloroformo (3 ml), metanol (0.300 ml) y trietilamina (0.139 ml, 0.999 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min, y luego se añadió [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbaldehído (52.2 mg, 0.316 mmol). Se agitó la reacción durante toda la noche, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 0.999 mmol) y se siguió agitando durante 1 hora. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 0.999 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se dividió la reacción entre solución saturada de $NaHCO_3$ y MeOH a 20 % en cloroformo. Se siguió extrayendo la fase acuosa con MeOH a 20 % en cloroformo, y se hicieron pasar los extractos orgánicos combinados a través de una frita hidrófoba y se

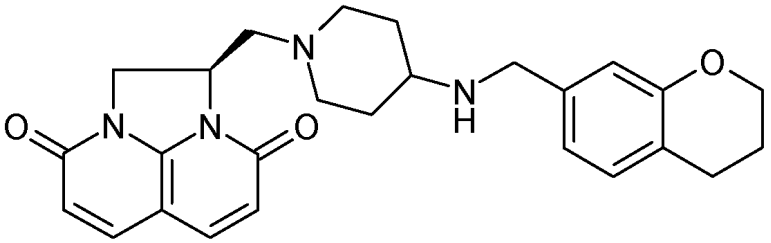
concentraron. Se purificó este material en bruto (~110 mg) mediante cromatografía, eluyendo con MeOH a 0-20 % en DCM, dando lugar al producto (46 mg, 27 %). Se liofilizó este en 1,4-dioxano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (45 mg, 25 %)).

RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$ 400 MHz 1.38 (m, 2H), 1.91 (t, 2H), 2.25 (dt, 1H), 2.35 (dt, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.96 (d a, 1H), 3.16 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.40 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

Ejemplo 50

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-cromen-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se agitó una solución de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (188 mg, 0.503 mmol) y trietilamina (0.175 ml, 1.256 mmol) en cloroformo (4.5 ml) y metanol (0.5 ml) a TA a TA durante 15 min, luego se añadió 3,4-dihidro-2H-cromen-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007067511 Ejemplo 19 (croman-7-carbaldehído)) (68 mg, 0.419 mmol) en cloroformo (2 ml) gota a gota a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (444 mg, 2.096 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche. La LCMS mostró una mezcla de producto, algo de aldehído residual. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1.258 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 6 h. Se inactivó la reacción con $NaHCO_3$ (ac) (20 ml) y se extrajo con MeOH a 20 %/DCM (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (MeOH a 0-50 %/DCM), proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido (49 mg, 0.11 mmol, 26 %).

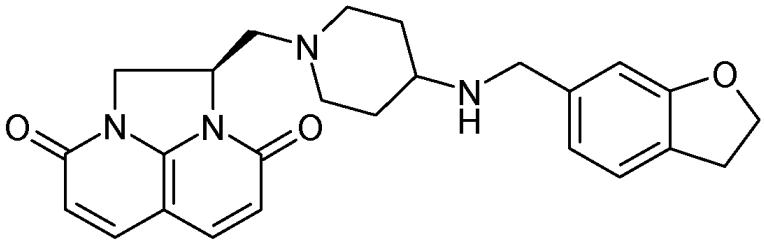
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.28-1.42 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 2.17-2.31 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 3.07 (dd, 1H) 3.71 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.23-6.31 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 447 (MH^+).

Se trató la base libre del compuesto del título en 2 ml de DCM con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un polvo naranja pálido (51 mg, 25 %). La LCMS fue coincidente con producto.

Ejemplo 51

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a) 2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-carbaldehído

A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (190 mg, 0.955 mmol) en THF (4 ml) a -78 ºC, se añadió n-BuLi (1.313 ml, 2.100 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -78 ºC durante 45 min, y luego se añadió una solución de DMF (1.109 ml, 1.6 M en hexanos, 14.32 mmol) en THF (2 ml) gota a gota y se agitó la reacción a -78 ºC durante 10 min, y luego se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida. Se

agitó la reacción a TA durante otras 2.5 h. Se vertió la mezcla de reacción con cuidado a HCl 2 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (eluyendo con EtOAc a 0-100 %/Hexano). Se combinaron las fracciones pertinentes y se evaporaron, proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro transparente (44 mg, 0.297 mmol, 31 %).

RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 3.28 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 9.91 (s, 1H).

(b) Compuesto del título

Se agitó una solución de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (133 mg, 0.356 mmol) y trietilamina (0.124 ml, 0.891 mmol) en cloroformo (4.5 ml) y metanol (0.5 ml) a TA a TA durante 15 min, y luego se añadió 2,3-dihidro-1-benzofurano-6-carbaldehído (44 mg, 0.297 mmol) en cloroformo (2 ml) gota a gota a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche. Se inactivó la reacción con $NaHCO_3$ (ac) (20 ml), se extrajo con MeOH a 20 %/DCM (3 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (MeOH a 0-50 %/DCM). Se combinaron las fracciones pertinentes y se evaporaron, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido (18 mg, 0.04 mmol, 26 %).

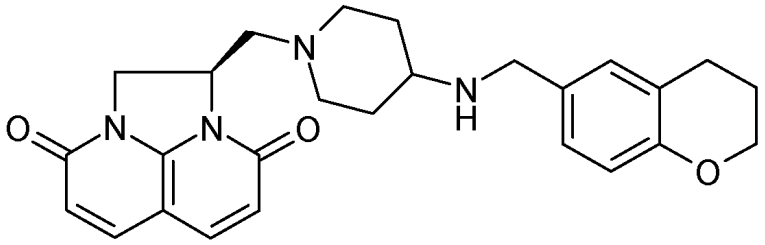
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.40-1.53 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.16 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 3H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (d,1H), 7.13 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 433 (MH^+).

Se trató la base libre del compuesto del título en 2 ml de DCM gota a gota con HCl 1 M en éter dietílico (0.04 ml, 0.04 mmol), dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un polvo naranja (20 mg, 14 %).

Ejemplo 52

Hidrocloruro de (1*R*)-1-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



Se agitó una solución de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (12 mg, 0.032 mmol) y trietilamina (0.139 ml, 0.999 mmol) en DCM (4.5 ml) y metanol (0.5 ml) a TA durante 5 min. Se añadió 3,4-dihidro-2H-cromen-6-carbaldehído (disponible en el mercado) (45 mg, 0.277 mmol) y se agitó la solución resultante durante toda la noche durante 18 h. La LCMS mostró que quedaba aldehído y no quedaba amina. Se añadieron más (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (120 mg, 0.321 mmol) y más trietilamina (0.138 ml, 0.999 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (294 mg, 1.387 mmol) y se agitó la solución resultante durante 60 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y solución de bicarbonato de sodio (10 ml), y se agitó a TA durante 10 min y se extrajo con metanol:DCM (20 %, 3 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron (metanol a 0-50 %:DCM). Se concentró el residuo de la columna, proporcionando un aceite marrón que se volvió a cromatografiar (metanol a 0-50 %:DCM). Se combinaron las fracciones pertinentes, proporcionando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 0.06 mmol, 22 %).

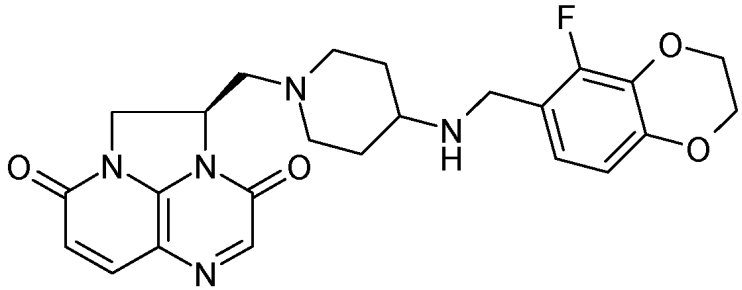
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.76-1.86 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.04-2.06 (mm, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.24 (t, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.75-2.81 (m, 4H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.40 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 6.22-6.29 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 447 (MH^+).

Se trató la base libre del compuesto del título en cloroformo (5 ml) y metanol (3 ml) gota a gota con ácido clorhídrico en éter (1 M, 0.06 ml, 0.06 mmol), dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl en forma de un sólido blanco (6 mg, 4 %).

Ejemplo 53

Hidrocloruro de (2*R*)-2-[(4-{[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



(a) 5-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina

Se trató una solución de 3-fluoro-1,2-bencenodiol (5.278 g, 41.2 mmol) en DMF (50 ml) con carbonato potásico (17.08 g, 124 mmol) y 1,2-dibromoetano (3.91 ml, 45.3 mmol), y se agitó a TA durante 72 h. La reacción se trató con agua (200 ml) y se extrajo 3 x 200 ml (EtOAc). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se evaporaron y se cromatografiaron (EtOAc a 0-20 %-ciclohexano), dando producto en forma de un aceite transparente. (2.437 g, 38 %).

RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 4.22-4.39 (m, 4H), 6.60-6.82 (m, 3H).

(b) 6-Bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina

Se trató una solución de 5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0.335 g, 2.173 mmol) en metanol (10 ml) a 0 ºC con bromo (0.134 ml, 2.61 mmol), y se dejó calentar hasta TA durante 10 min, y se agitó a TA durante 18 h. A continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de metabisulfato de sodio (100 ml), se extrajo 3 x 100 ml (DCM), se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, se cromatografiaron (EtOAC a 0-50 %:ciclohexano), dando producto en forma de un aceite transparente, que solidificó en el congelador, dando un sólido blanco (351 mg, 59 %).

RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 4.20-4.39 (m, 4H), 6.52-6.65 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 1H).

(c) 5-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído

Se trató una solución de 6-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (146 mg, 0.627 mmol) en THF(5 ml) a -78 ºC con n-BuLi (0.551 ml, 1.378 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a -78 ºC durante 15 min antes del tratamiento con una solución de DMF (0.243 ml, 3.13 mmol) en THF)(2.00 ml). Se agitó la reacción durante 10 min a -78 ºC, y luego se dejó calentar la reacción hasta TA durante 10 min y se agitó a TA durante 0.5 h. Se trató la reacción con HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se evaporaron los extractos orgánicos, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron, se cromatografiaron (EtOAC a 0-100 %:ciclohexano), dando producto en forma de un sólido blanco (25 mg, 22 %).

MS (ES+) m/z 183 (MH^+).

(d) Compuesto del título

Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 16A(j), la amina se convirtió en dihidrocloruro tras la purificación por HPLC quiral) (51.3 mg, 0.137 mmol) en cloroformo (5 ml) y metanol (0.1 ml) a TA en atmósfera de argón con trietilamina (0.057 ml, 0.411 mmol), y se agitó a TA durante 0.25 h. A continuación, se trató la solución con 5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (24.95 mg, 0.137 mmol) y se agitó durante otras 0.5 h. Después, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg, 0.822 mmol) y se agitó a TA durante 2 h, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg, 0.137 mmol), se agitó la reacción durante otra hora, y a continuación, se trató la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con metanol a 20 %/DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se cromatografiaron (metanol a 0-20 %:DCM), dando la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 0.062 mmol, 45 %).

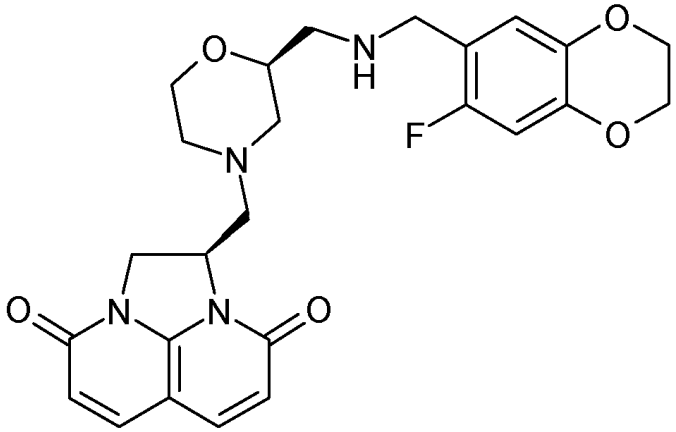
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.20-1.46 (m, 2H),1.73-1.95 (m, 2H), 2.15-2.39 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 5H). 4.51-4.60 (m, 1H), 4.95-5.09 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

Se trató la base libre del compuesto del título (29 mg) en DCM/MeOH 2:1 (5 ml) con HCl 1 M en éter dietílico (62 µl) y luego se evaporó, dando el compuesto del título en forma de la sal mono-HCl (31 mg, 0.062 mmol) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 54

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (HCl) (85 mg, 0.241 mmol) (para la preparación, véase el Ejemplo 47(c)), 7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (48.3 mg, 0.265 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2002056882, Ejemplo 23(a)), y $NaHCO_3$ (60.7 mg, 0.723 mmol) en DCM(4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión amarilla. Se añadió sulfato de sodio (171 mg, 1.205 mmol), se agitó la reacción durante toda la noche, momento en donde se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.482 mmol). Se agitó la reacción durante 4 h, momento en donde la LCMS mostró que la reacción se había completado. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH a 10 % en DCM (20 ml), se filtró, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH a 0 - 10 %/$CHCl_3$ (NH_4OH a 1 %), dando la base libre del compuesto del título en donde la LCMS, RMN de ^1H fueron coincidentes con el producto deseado.

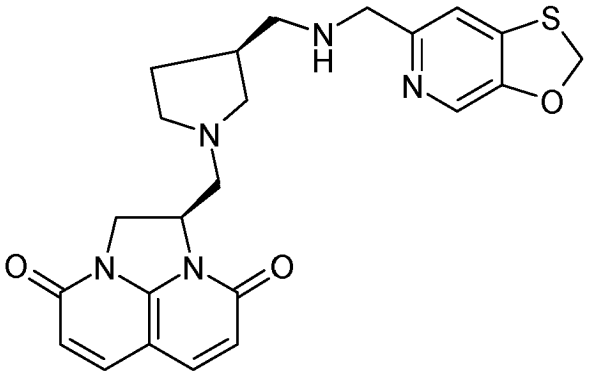
RMN de ^1H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2.03-2.10 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 6.22-6.32 (m, 2H), 6.58-6.62, (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483 (MH^+).

Se diluyó la base libre del compuesto del título en MeOH a 5 %/$CHCl_3$ y se trató con HCl 1 N en 100 µl de éter y se concentró, dando el compuesto del título en forma de la sal diHCl (55 mg, 0.099 mmol, rendimiento de 41.1 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 55

Dihidrocloruro de (1*R*)-1-[((3*S*)-3-{[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



(a)

(3*S*)-3-{[(trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió (3S)-3-(aminometil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(disponible en el mercado) (750 mg, 3.74 mmol) en (DCM) (20 ml), dando una solución incolora. Se añadió trietilamina (1.044 ml, 7.49 mmol) y se enfrió la reacción hasta 0 ºC. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0.635 ml, 4.49 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta TA mientras se agitaba durante 14 h. Se diluyó la solución con 100 ml de DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y una solución acuosa saturada de NaCl. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía sobre sílice, dando el producto (0.990 g, 3.34 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (ES+) m/z 297 (MH^+).

(b) Hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-N-[(3*R*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió (3S)-3-{[(trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (830 mg, 2.80 mmol) en DCM (25 ml) a 25 ºC, dando una solución incolora. Se añadió HCl 4 N (3.50 ml, 14.01 mmol) en dioxano y la reacción se dejó agitando o/n. Se concentró la reacción al vacío, dando el compuesto deseado en forma de aceite incoloro, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se aisló 2,2,2-trifluoro-N-[(3R)-3-pirrolidinilmetil]acetamida (550 mg, 2.364 mmol, rendimiento de 84 %).

MS (ES+) m/z 197 (MH^+).

(c) N-[((3*S*)-1-{[(2*R*)-4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió HCl de (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 47(c)) (350 mg, 1.589 mmol), trietilamina (0.266 ml, 1.907 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC, dando una solución naranja. Se añadió sulfonilcloruro de metano (0.135 ml, 1.748 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 1 h. La LCMS indicó que se había formado el metanosulfonato. Se diluyó la reacción con DCM (100 ml) y se lavó con 2 x 25 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró la solución al vacío, se diluyó con acetonitrilo (20.00 ml) y se añadió piridina (0.500 ml). Se añadió 2,2,2-trifluoro-N-[(3*R*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida (550 mg, 2.364 mmol) y se calentó la reacción hasta 80 ºC y se agitó durante 2 5h. La LCMS indicó una reacción completa. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró al vacío. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml) y se lavó con 25 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Se purificó el producto en bruto sobre sílice eluyendo con MeOH a 0-15 %/DCM, dando producto (240 mg, 0.602 mmol, rendimiento de 37.9 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (ES+) m/z 399 (MH^+).

(d) N-[((3*S*)-1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadió N-[((3*S*)-1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (240 mg, 0.602 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a TA bajo nitrógeno, dando una solución naranja. Se añadió DDQ (205 mg, 0.904 mmol) y la reacción se volvió muy oscura. Se calentó la reacción hasta 80 ºC en un baño de aceite y se agitó durante 10 h. Se enfrió la reacción hasta TA. Se añadió solución acuosa de K_2CO_3 al 5 % (20 ml) y la reacción se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, dando el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH a 0 - 20 %/$CHCl_3$, dando producto (85 mg, 0.214 mmol, rendimiento de 35.6 %) en forma de un sólido naranja.

MS (ES+) m/z 397 (MH^+).

(e) (1*R*)-1-{[(3S)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona

A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadió N-[((3*S*)-1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (85 mg, 0.214 mmol) en metanol (9 ml) y agua (1.00 ml), dando una solución amarilla. Se añadió carbonato potásico (59.3 mg, 0.429 mmol) y se agitó la reacción durante toda la noche. La LCMS indicó una reacción completa. Se diluyó la reacción con MeOH a 20 %/DCM (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, dando el producto (60 mg, 0.200 mmol, rendimiento de 93 %) en forma de un sólido naranja.

MS (ES+) m/z 301 (MH^+).

(f) Compuesto del título

A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron (1*R*)-1-{[(3S)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (60 mg, 0.200 mmol), [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-carbaldehído (33.4 mg, 0.200 mmol) (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 61) y sulfato de sodio (250 mg, 1.760 mmol) en DCM(4 ml) y metanol (1.00 ml), dando una suspensión naranja. Se agitó la reacción

durante toda la noche bajo nitrógeno. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.400 mmol) y se agitó la reacción durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH a 10 %/DCM (20 ml), se filtró, se adsorbió sobre sílice y luego se purificó mediante cromatografía de sílice eluyendo con MeOH a 0-10 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando la base libre del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LCMS/RMN coincidentes con el producto deseado.

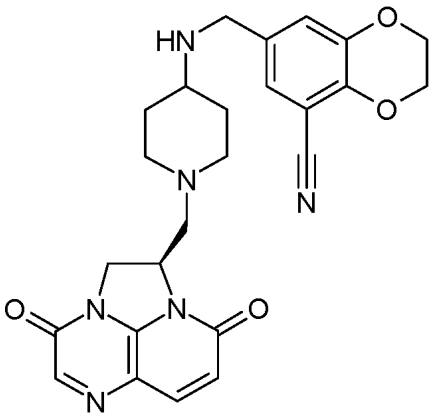
RMN de ^{1}H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.34-1.43 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.04-3.17 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.42-4.51 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.26-6.32 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.94 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 452 (MH^+).

Se diluyó la base libre del compuesto del título con MeOH a 10 %/$CHCl_3$, se añadieron 100 µl de HCl 1 N en éter y la mezcla se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de la sal dihidrocloruro (47 mg, 0.090 mmol, rendimiento de 44.9 %) en forma de un sólido color tostado.

Ejemplo 56

Hidrocloruro de 7-{[(1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (4 ml) y metanol (0.121 ml) a TA bajo nitrógeno con trietilamina (0.587 ml, 4.21 mmol), y se agitó durante 15 min (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió 7-formil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (para la síntesis, véase el documento WO06014580, Preparación 13, o documento WO2007122258, Ejemplo 31(d)) ((18.95 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción durante 30 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (63.7 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción durante 1 h. La LC-MS tras 1 h mostró algo de imina intermedia, por lo que se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (63.7 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción durante 2 h. La LCMS tras este tiempo siguió mostrando imina intermedia. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (63.7 mg, 0.301 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante toda la noche (16 h). La LCMS tras este tiempo mostró que no había material de partida. Después, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) seguida de MeOH a 20 %/DCM (20 ml) y se extrajo la fase acuosa y luego se separó de la fase orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa con MeOH a 20 %/DCM (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($NaSO_4$), se filtraron y se evaporaron, dando producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre una columna de sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), dando la base libre del compuesto del título (33 mg, 69.4 %).

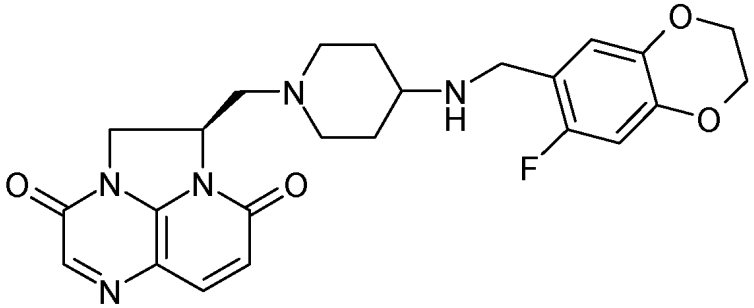
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.15-1.41 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.53-2.78 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.22-4.49 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 475 (MH^+).

Se disolvió la base libre del compuesto del título en una pequeña cantidad de DCM y se trató con un equivalente de HCl 1 M en éter dietílico. Esto dio el compuesto del título en forma de la sal mono HCl (33 mg, 65 %).

Ejemplo 57

Hidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-{[(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k)) o 15(d) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (3 ml) y metanol (0.150 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con trietilamina (0.042 ml, 0.301 mmol), y se agitó durante 0.2 5h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió 7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2002056882, Ejemplo 23(a)) (18.25 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1 h, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a TA durante toda la noche. Después, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a TA. Tras 1 h, no quedaba material de partida. A continuación, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) seguida de MeOH a 20 %/DCM (30 ml), y se extrajo la fase acuosa y luego se separó de la capa orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con MeOH a 20 %/DCM (2 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $NaSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), proporcionando 35 mg de la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (74.7 %).

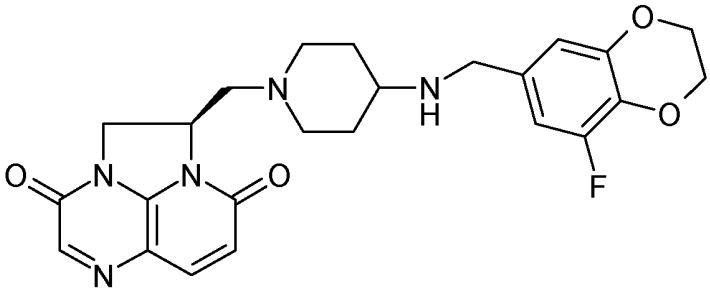
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.21-1.41 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 2H), 2.10-2.39 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.18-4.29 (m, 4H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (1H, d), 7.77 (d, 1H), 7.86 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

Se disolvió la base libre del compuesto del título en una pequeña cantidad de DCM/MeOH y se trató con 1 eq de una solución 1 M de HCl en Et_2O. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (P_2O_5), proporcionando el compuesto del título en forma de la sal hidrocloruro en forma de un sólido amarillo oscuro (36 mg).

Ejemplo 58

Hidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-{[(8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona



Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 13(k) o 15(d)) (50 mg, 0.100 mmol) en cloroformo (25 ml) y metanol (1.250 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno con trietilamina (0.042 ml, 0.301 mmol) y se agitó durante 0.25 h (la suspensión se convirtió en una solución). A continuación, se añadió 8-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 8(b))(19.62 mg, 0.100 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras 1 h, todavía quedaba material de partida, de modo que se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg, 0.301 mmol) y se agitó la reacción a TA durante toda la noche. Todavía había más material de partida, de modo que se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67.1 mg,

0.301 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 1 h. Después, se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) seguida de MeOH a 20 %/DCM (30 ml), y se extrajo la fase acuosa y luego se separó de la fase orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con MeOH a 20 %/DCM (2 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobare $NaSO_4$, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (MeOH a 0-20 %/DCM), proporcionando 26 mg de la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

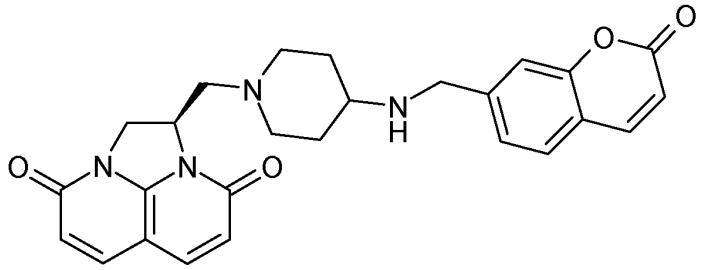
RMN de ^{1}H δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1.20-1.41 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 2H), 2.09-2.35 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.22-4.48 (m, 5H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.61-6.72 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

Se disolvió la base libre del compuesto del título en una pequeña cantidad de DCM/MeOH y se trató con 1 eq de una solución 1 M de HCl en Et_2O. Se eliminaron los disolventes y se secó el sólido en el desecador (P_2O_5) durante toda la noche, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal hidrocloruro en forma de un sólido amarillo (26.6 mg, coincidente con producto).

Ejemplo 59

(1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



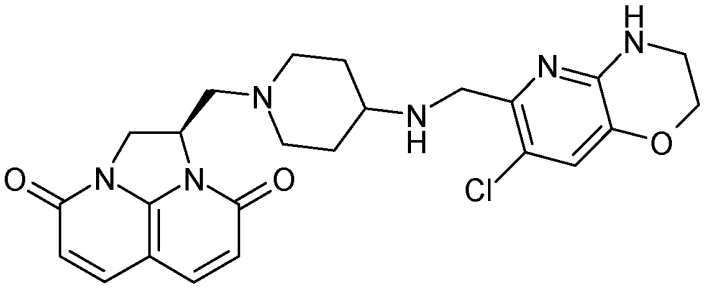
A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (80 mg, 0.266 mmol), 2-oxo-2H-cromen-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2008009700, Ejemplo 224) (46.4 mg, 0.266 mmol) y $NaHCO_3$ (100 mg, 1.190 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) y metanol (1 ml), dando una solución marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y la reacción se dejó agitando a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.533 mmol) y la reacción se dejó agitando a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0 - 10 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando el compuesto del título en forma de una base libre (30 mg, 0.064 mmol, rendimiento de 24.07 %) en forma de un sólido color tostado. LCMS y RMN de ^{1}H coincidentes con el producto deseado.

RMN de ^{1}H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.20-1.39 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.90-2.09 (m, 1H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.32-4.58 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 1H), 6.20-6.39 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.62-7.71 (m, 1H).

MS (ES+) m/z 459 (MH^+).

Ejemplo 60

(1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-

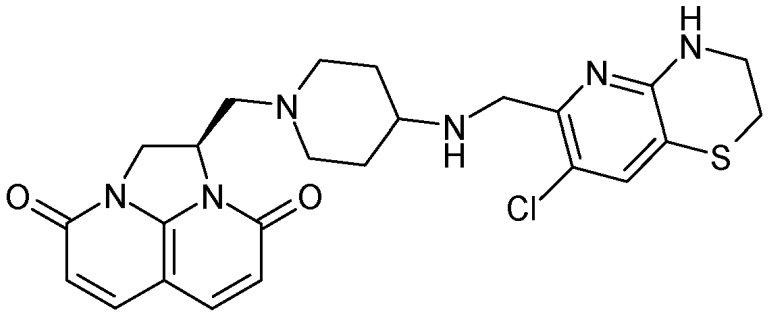
dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (45 mg, 0.134 mmol), 7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carbaldehído (preparado mediante (1) la reducción de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003064421, Ejemplo 15(c)) con $LiAlH_4$, dando (7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metanol y luego (2) la oxidación con MnO_2) (29.2 mg, 0.147 mmol) y $NaHCO_3$ (100 mg, 1.190 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y se agitó la reacción a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56.6 mg, 0.267 mmol) y se agitó la reacción a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0-10 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando el compuesto del título en forma de una base libre (9.4 mg, 0.019 mmol, rendimiento de 14.57 %).

RMN de ^{1}H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.49-1.70 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.18 (s, 2H) 4.20-4.24 (m, 2H), 4.43-4.50 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 6.28-6.35 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483/485 (MH^+).

Ejemplo 61

(1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona



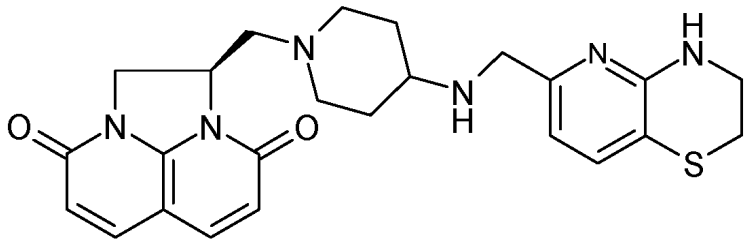
A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (75 mg, 0.223 mmol), 7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (preparado mediante (1) la reducción de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 306(e)) con $LiAlH_4$, dando (7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metanol y luego (2) la oxidación con MnO_2)) (47.8 mg, 0.223 mmol) y $NaHCO_3$ (100 mg, 1.190 mmol) en DCM (4 ml) y metanol (1 ml), dando una suspensión marrón. Se añadió sulfato de sodio (200 mg, 1.408 mmol) y la reacción se dejó agitando a TA durante toda la noche. Tras 15 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0.445 mmol) y la reacción se dejó agitando a 25 ºC bajo nitrógeno durante 4 h. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó usando MeOH a 0 - 10 %/DCM (NH_4OH a 1 %), dando el compuesto del título en forma de una base libre (45 mg, 0.090 mmol, rendimiento de 40.5 %). LCMS y RMN de ^{1}H fueron coincidentes con el producto deseado.

RMN de ^{1}H δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.20-1.45 (m, 2H), 1.65-1.92 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 2H), 2.42-2.71 (m, 2H), 2.82-3.10 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 4H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.05-5.20 (m, 1H), 6.25-6.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483/485 (MH^+).

Ejemplo 62

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



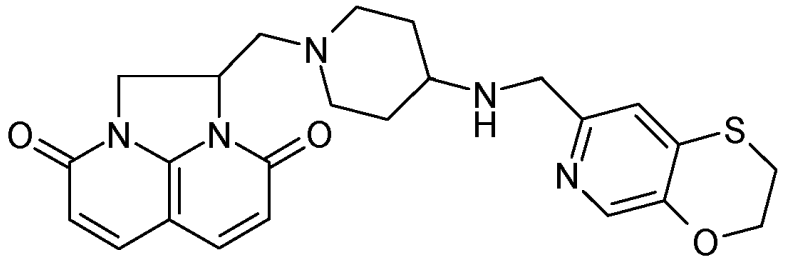
Se trató una suspensión de dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (para la preparación, véase el Ejemplo 5A(j)) (0.075 g, 0.201 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (1 ml) a TA en atmósfera de argón con 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (preparado mediante (1) la reducción de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carboxaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 301(d)) con $LiAlH_4$, dando 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ilmetanol y luego (2) la oxidación con MnO_2)) (0.036 g, 0.201 mmol), bicarbonato de sodio (0.150 g, 1.786 mmol) y sulfato de sodio (0.300 g, 2.112 mmol), y se agitó a TA durante 5 h. A continuación, se trató la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (0.128 g, 0.603 mmol) y se agitó durante un fin de semana, durante 65 horas. Se evaporó la solución, se recogió en CH_3OH, se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió sobre sílice (CH_3OH a 0-15 % en DCM(con NH_4OH a 1 %)), dando el compuesto del título en forma de la base libre (59 mg, 63 %) en forma de un sólido beige.

RMN de ^{1}H DMSO-D6, (400 MHz) 1.02-1.27 (m, 2H),1.61-1.78 (m, 2H), 1.81-1.96 (s, 1H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.55-3.61(m, 2H), 4.21-4.34 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.10-6.19 (m, 2H), 6.48-6.52 (d, 1H), 6.69-6.75 (s, 1H), 7.12-7.19 (d, 1H), 7.71-7.82 (d, 2H).

MS (ES+) m/z 465 (MH^+).

Ejemplo 63

Hidrocloruro de 1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R*:*S* 2:1)

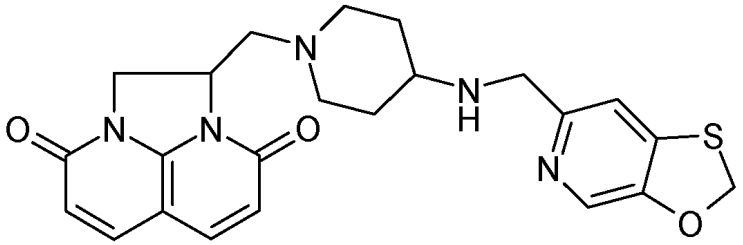


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *R:S* 2:1, para la preparación, véase el Ejemplo 11(d)) y 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) de acuerdo con el método general del Ejemplo 12.

RMN de ^{1}H, LC-MS y formación de la sal mono-hidrocloruro como en el Ejemplo 6A.

Ejemplo 64

1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *S*:*R* 2:1)

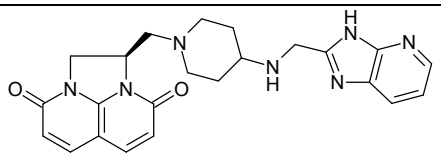
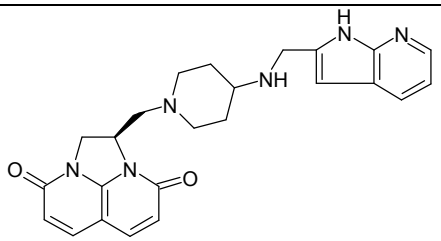
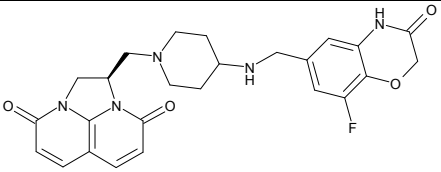
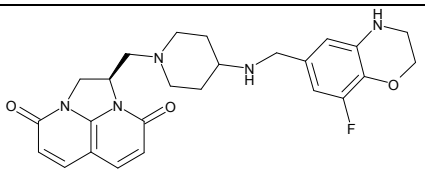
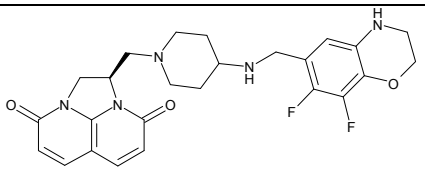


El compuesto del título se preparó a partir de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (mezcla de *S:R* 2:1 preparada de manera análoga al Ejemplo 11(a -d)), pero usando 7-(metiloxi)-1-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (para la síntesis, véase el Ejemplo 5(f)) y 2,3-dihidro[1,4]oxatiíno[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 60) de acuerdo con el método general del Ejemplo 12.

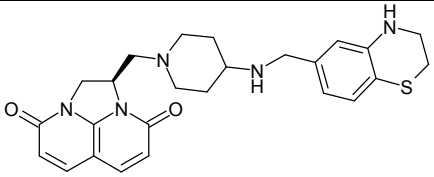
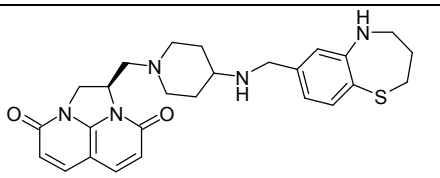
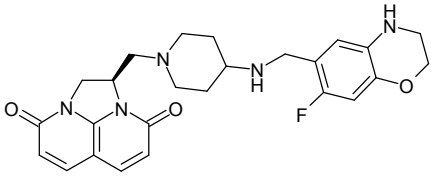
RMN de ^{1}H, LC-MS y formación de la sal mono-hidrocloruro como en el Ejemplo 6A.

TABLA 1

Preparados usando los materiales de partida especificados de acuerdo con el método del Ejemplo 5(k)

Número de Ejemplo	Forma salina	Estructura	Materiales de partida (para la preparación, véanse los ejemplos de referencia)
65	di-HCl MS (ES+) m/z 432(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-carbaldehído (comercial)
66	Base libre MS (ES+) m/z 431(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (comercial)
67	di-HCl MS (ES+) m/z 480(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 8-Fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2006014580, Preparación 15)
68	di-HCl MS (ES+) m/z 466(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído, preparado mediante (1) la reducción de 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2006014580, Preparación 15) con LiAlH4, dando (8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metanol, y luego (2) la oxidación con MnO2))
69	Base libre MS (ES+) m/z 484(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 7,8-Difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído, preparado mediante (1) la reducción de 7,8-difluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo con LiAlH4, dando (7,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metanol, y luego (2) la oxidación con MnO2))

70	Base libre MS (ES+) m/z 513/515(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO03087098, Ejemplo 306(e))
71	Mono-HCl MS (ES+) m/z 453(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 6,7-Dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 88(c))
72	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH+)		(2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (Ejemplo 16A(j), método B) 6,7-Dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 88(c))
73	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona (Ejemplo 13A(k) o 15(d)) 6,7-Dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 88(c))
74	Di-HCl MS (ES+) m/z 448(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (comercial)
75	Di-HCl MS (ES+) m/z 492(MH+)		dihidrocloruro de (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2004058144, Ejemplo 128(e)
76	Di-HCl MS (ES+) m/z 463(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 8-Metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (preparado a partir de 8-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2007122258, Ejemplo 31(c)) mediante acoplamiento de Stille catalizado por paladio con

			tetrametilestaño)
77	Base libre MS (ES+) m/z 464(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 3,4-Dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-carbaldehído (para la síntesis, véase el documento WO2003087098, Ejemplo 214)
78	Di-HCl MS (ES+) m/z 478(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 2,3,4,5-Tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-carbaldehído (preparado a partir de 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo (para la síntesis, véase el documento WO2007016610, Preparación 18(c)) mediante el tratamiento con Borano-THF, dando 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-carboxilato de metilo, y el posterior tratamiento de este con $LiAlH_4$, dando 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-ilmetanol y, finalmente, el tratamiento con MnO_2
79	Di-HCl MS (ES+) m/z 466(MH+)		dihidrocloruro de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona (Ejemplo 5A(j)) 7-Fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-carbaldehído (preparado a partir de 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carbonitrilo (para la síntesis, véase el documento WO2002056882, Ejemplo 8(b)) mediante el tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio).

Preparación A: 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-carbaldehído

(a) 3,4,6-Tricloropiridazina

Esta se preparó mediante una ligera variación del método de Kasnar *et al*, “Nucleosides & Nucleotides” (1994), 13(1-3), 459-79.

Se suspendió sal de sulfato de hidrazina (51 g) en agua (250 ml), se calentó a reflujo y se añadió anhídrido bromomaleico (90.38 g) gota a gota. Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se repitió la reacción con 29 g de sulfato de hidrazina, 53 g de anhídrido bromomaleico y 130 ml de agua. Se recogieron las sustancias precipitadas mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron en forma de un lote combinado al vacío, proporcionando 4-bromo-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona en forma de un sólido blanco (113 g).

Se trató el sólido en dos lotes con oxicloruro de fósforo (2 x 200 ml) y se calentó a reflujo durante 3.5 horas. Se enfrió la mezcla, se evaporaron y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se dividió el residuo entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con DCM dos veces más. Se secaron los extractos

orgánicos y se evaporaron. Se volvió a disolver este residuo en diclorometano, y se cromatografió sobre gel de sílice (300 g) (DCM en forma de eluyente), dando un sólido blanco (101.5 g, 87 %).

(El análisis de LC/MS mostró aproximadamente 20-30 % de impurezas, isómeros de bromo-dicloropiridazina).

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 184/185/186 (MH+), tricloropiridazina.

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 228/229/231 (MH+), bromo-dicloropiridazina.

(b) 2-[(3,6-Dicloro-4-piridazinil)oxi]etanol

Se trató una solución de etilenglicol (55 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) a aproximadamente 0 ºC (enfriamiento en baño de aceite) con hidruro de sodio (dispersión a 60 % en aceite, 5.9 g) durante 40 minutos. Una vez completada la adición, se añadió en porciones 3,4,6-tricloropiridazina (27 g) que contenía isómeros de bromo-dicloropiridazina en forma de impureza y se lavó en con más THF seco (50 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla (hasta un volumen de 1/3) y luego se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (5 veces) y acetato de etilo (3 veces). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, y se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con $CHCl_3$ (3 veces) y se secaron en un horno de vacío durante toda la noche a 40 ºC, proporcionando un sólido blanco (25.5 g, 83 %) que contenía algo de derivado de bromo (10-15 %).

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 209/211 (MH+).

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 255/7 (MH+), derivado de bromo.

(c) 3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazina

Se trató una solución de 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil)oxi]etanol que contenía algo de derivado de bromo (15.46 g; 0.0703 mol) en 1,4-dioxano seco (1.2 l) con hidruro de litio (2.3 g; 0.28 mol) en porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de argón, luego se calentó a 110 ºC durante toda la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con 1,4-dioxano húmedo, luego con agua helada. Se evaporó la solución hasta la mitad del volumen, se llevó a pH 8 con ácido clorhídrico 5 M y se evaporó a sequedad. Se añadió agua y se extrajo el residuo 5 veces con cloroformo, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó, proporcionando un sólido blanco (12.4 g, aproximadamente 77 %) (que contenía aproximadamente 15 % de una especie de bromo).

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 173/5 (Cl MH+); 217/9 (Br MH+).

(d) 3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazina

Se desgasificó una solución de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazina (13.6 g, 0.079 mol) que contenía aproximadamente 15 % de una especie de bromo en dimetoxietano (400 ml) en atmósfera de argón durante 10 min, y luego se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (2 g), carbonato potásico (10.33 g), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina (11.32 g) y agua (55 ml). Se calentó la mezcla a 95 ºC durante 48 horas, y se enfrió y se evaporó a sequedad. Se trató la mezcla con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo (5 veces) con DCM. Se secaron los extractos (sulfato de sodio), se evaporaron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (500 g), eluyendo con acetato de etilo a 0-100 % – hexano, proporcionándose el producto (6.43 g, 50 %); [también algunas fracciones impuras (1.8 g)].

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 165 (MH+).

(e) Compuesto del título

Se trató una solución de 3-etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazina (11.58 g) en 1,4-dioxano/agua (600 ml/180 ml), se enfrió en hielo, se trató con una solución acuosa de tetróxido de osmio (4 % p/v, 25 ml) y peryodato de sodio (43 g). Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y, tras 7 horas bajo agitación, la mezcla se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente con 1,4-dioxano. Se añadieron gel de sílice, 1,4-dioxano y cloroformo, y la mezcla se evaporó a sequedad durante toda la noche, luego se añadió a una columna de sílice (400 g) y se cromatografió, eluyendo con cloroformo y luego con acetato de etilo a 0-100 % en hexano, proporcionando un sólido blanco (7.55 g, 64 %).

MS (electronebulización de iones positivos) m/z 167 (MH+).

Actividad biológica

Ensayo de actividad antimicrobiana:

Se determinó la actividad antimicrobiana de células enteras mediante microdilución en caldo usando el procedimiento recomendado por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), Documento M7-A7,

"Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". Los compuestos se ensayaron en diluciones en serie del doble que variaban de 0.016 a 16 mcg/ml.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinó como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se usó un lector de espejo para ayudar a determinar el criterio de valoración de la CIM.

Los compuestos se evaluaron contra organismos Gram-positivos, seleccionados entre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Además, los compuestos se evaluaron contra organismos Gram-negativos seleccionados entre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Cada uno de los Ejemplos mencionados, como los identificados en la presente solicitud, a excepción de los Ejemplos 71- 73 y 76 -79, se ensayó en al menos una forma de sal o de base libre ilustrativa. A menos que se indique lo contrario, los Ejemplos ensayados resultaron tener una CIM ≤ 2 μg/ml contra una cepa de al menos uno de los organismos enumerados anteriormente, a excepción del Ejemplo 9, que resultó tener una CIM ≤ 4 μg/ml contra una cepa de al menos uno de los organismos enumerados anteriormente. Para al menos una cepa de cada organismo enumerado anteriormente, al menos un Ejemplo resultó tener una CIM ≤ 2 μg/ml.

Ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

La medición de la concentración mínima inhibitoria (CIM) para cada compuesto ensayado se realizó en placas de microtitulación de poliestireno, de fondo plano y 96 pocillos. Se realizaron diez diluciones de fármaco del doble en DMSO puro a partir de 400 μM. Se añadieron cinco μl de estas soluciones de fármaco a 95 μl de medio Middlebrook 7H9. (Líneas A-H, filas 1-10 de la disposición de la placa). Se usó isoniazida como control positivo; se preparó dilución del doble de isoniazida a partir de 160 $\mu g ml^{-1}$ y se añadieron 5 μl de esta curva de control a 95 μl de Middlebrook 7H9 (catálogo de Difco Ref. 271310) + medio ADC (catálogo de Becton Dickinson Ref. 211887). (Fila 11, líneas A-H). Se añadieron cinco μl de DMSO puro a la fila 12 (controles de crecimiento y en blanco).

Se normalizó el inóculo hasta aproximadamente 1 x 10^7 UFC/ml y se diluyó 1 en 100 en Middlebrook 7H9 + medio ADC y Tween 80 a 0.025 % (Sigma P4780), para producir el inóculo final de la cepa H37Rv (ATCC25618). Se añadieron cien μl de este inóculo a la placa entera, a excepción de los pocillos G-12 y H-12 (controles en blanco). Se colocaron todas las placas en una caja sellada para evitar la desecación de los pocillos periféricos, y se incubaron a 37 ºC sin agitación durante seis días. Se preparó una solución de resazurina disolviendo un comprimido de resazurina (Comprimidos de resazurina para el ensayo con leche; Ref 330884Y VWR International Ltd) en 30 ml de PBS estéril (tampón fosfato salino). Se añadieron 25 μl de esta solución a cada pocillo. Se midió la fluorescencia (Spectramax M5 Molecular Devices, excitación a 530 nm, emisión a 590 nm) después de 48 horas para determinar el valor de CIM.

Se ensayaron los Ejemplos 1-4, 5A, 6A, 7-9, 12, 13A, 14, 15, 16A, 17A, 19A, 20, 23-32, 34, 37-44, 46-50, 53-57, 59 y 63 en el ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv . Los Ejemplos 2, 4, 5A, 6A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 20, 23-26, 28-32, 34, 37, 39, 40, 42, 44, 46, 49, 50, 56, 59 y 63 mostraron un valor de CIM inferior a 2.0 μg/ml. Los Ejemplos 4, 5A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 25, 26, 30-32, 37, 40, 49, 50 y 56 mostraron un valor de CIM de 1.0 μg/ml o inferior.

Ensayo *In Vitro*

Se realizaron estudios para evaluar la actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención.

Se ensayó el Ejemplo 39 de la presente invención (es decir, el identificado como hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) contra 30 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* recogidas entre 2003 y 2007.

Se incluyeron ceftriaxona y ciprofloxacina como comparadores. Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para el Ejemplo 39 y los comparadores mediante dilución en agar de acuerdo con la metodología y las directrices aprobadas por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) (es decir, véase Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Approved Standard M07-A9. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically.* Novena edición. Wayne, PA, 2012).

La CIM_{90} (CIM que inhibe 90 % de los aislamientos ensayados) para el Ejemplo 39 hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) fue de 0.5 μg/ml contra 30 aislados de *N. gonorrhoeae.*

Este valor de CIM_{90} resultó ser al menos 16 veces superior al de la de ceftriaxona ($\leq$ 0.03 μg/ml) y al menos 8 veces inferior al de la ciprofloxacina (> 2 μg/ml). El valor modal del Ejemplo 39 hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) permaneció invariable frente a *N. gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina 9 de ensayo.

Un segundo estudio ensayó el Ejemplo 39 hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) mediante dilución en agar según el CLSI contra 145 aislados de *N. gonorrhoeae*, la mayoría de los cuales fue recogida en 2013. El valor de CIM_{90} para el Ejemplo 39 hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) contra todos los aislados ensayados fue de 0.5 μg/ml. Contra un subconjunto de 37 aislados no susceptibles a la ciprofloxacina, el valor de CIM_{90} para el Ejemplo 39 (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) fue de 1 μg/ml.

Estos estudios demuestran la actividad *in vitro* del Ejemplo 39 (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) contra *N. gonorrhoeae*, incluyendo cepas resistentes a la ciprofloxacina.

Datos de los Ensayos *In Vivo*

Se realizó un modelo de ratón de colonización vaginal por *N. gonorrhoeae* para evaluar la eficacia de los compuestos de la presente invención. Se realizaron dos estudios independientes por el mismo laboratorio.

Se ensayó el Ejemplo 39 (es decir, hidrocloruro de (2*R*)-2-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-diona) tras una sola dosis oral o un total de dos dosis orales administradas el mismo día. Se cebó la colonización de ratones hembra usando estradiol; se administraron sulfato de trimetoprim y estreptomicina para controlar a los comensales. El día 0, los ratones recibieron una inoculación intravaginal con *N. gonorrhoeae* MS11 (Ejemplo 39 - CIM = 1 μ□g/ml). La colonización se confirmó a través del cultivo de torunda vaginal en los días 1 y 2. Se administraron dosis orales únicas de 100 mg/kg y 200 mg/kg o un total de dos dosis orales de 100 mg/kg cada una del Ejemplo 39 el día 2. Las torundas vaginales para el cultivo cuantitativo se recogieron diariamente hasta el décimo día (8 días después del tratamiento).

En un estudio, se extrajeron terminalmente muestras de sangre de un grupo separado de ratones a las 1, 2, 6 y 12 horas después de la administración del Ejemplo 39 (n = 3 por punto temporal y dosis) para permitir la estimación de los parámetros farmacocinéticos.

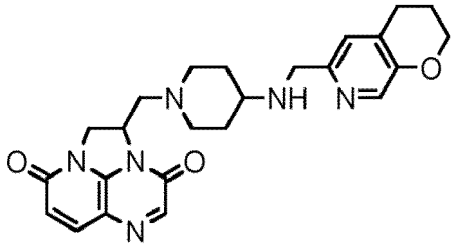
El Ejemplo 39 a una sola dosis oral de 100 o 200 mg/kg o dos dosis de 100 mg/kg administradas el mismo día eliminaron la colonización por *N. gonorrhoeae* MS11 en 70-80 %, 90-100 % y 100 % de los ratones, respectivamente, al final del estudio, mientras que 0-10 % de los ratones que habían recibido el vehículo de solución salina mostraron la eliminación de las bacterias. Los valores de $fAUC_{0-24}$ para estas dosis se estimaron en 8, 22 y 16 μ□g.h/ml, respectivamente.

En el primer estudio, un ratón de cada uno de los grupos de dosis del Ejemplo 39 demostró el aclaramiento inicial de *N. gonorrhoeae* durante varios días consecutivos, seguido por el nuevo crecimiento a un alto número de organismos al final del estudio. Aunque este nuevo crecimiento no se observó en el estudio de seguimiento, se evaluaron las colonias de *N. gonorrhoeae* MS11 extraídas de los ratones tratados con GSK2140944, y no mostraron ningún cambio en la susceptibilidad a GSK2140944 en comparación con los cultivos madre del organismo.

REIVINDICACIONES

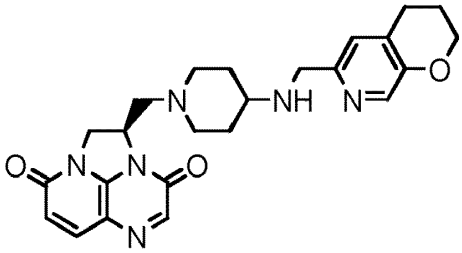
1. Un compuesto para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae*, cuyo compuesto se selecciona de la lista que consiste en:

2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



y

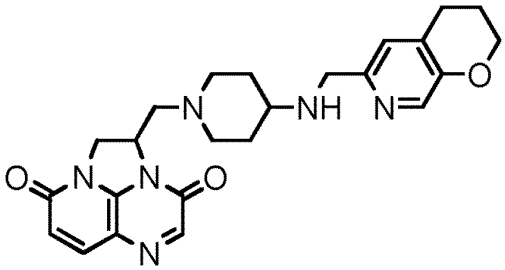
(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

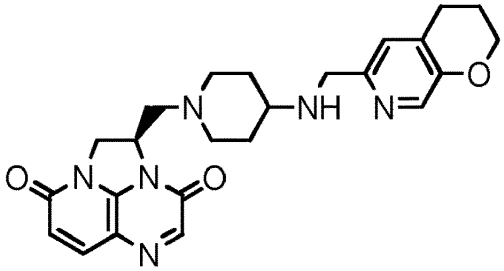
2. Un compuesto para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 1, cuyo compuesto se selecciona de la lista que consiste en:

2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



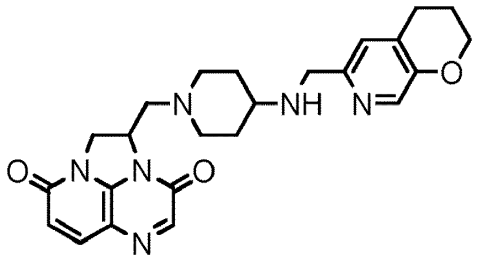
y

(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



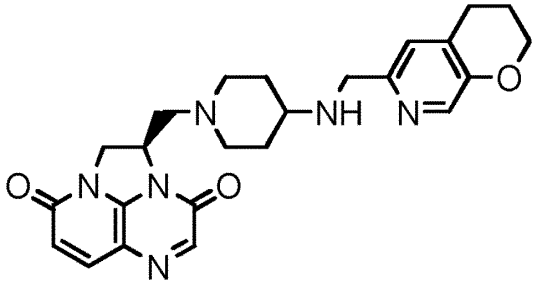
3. Una sal de un compuesto para uso en el tratamiento de una infección por *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 1, cuyo compuesto se selecciona de la lista que consiste en:

2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



y;

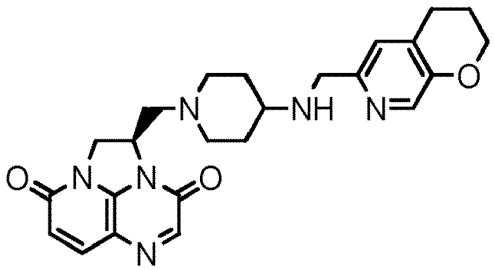
(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



y cuya sal se forma con un ácido seleccionado de la lista que consiste en ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico y tartárico.

4. Una sal de un compuesto para uso en el tratamiento de una infección por *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 1, cuyo compuesto es

(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

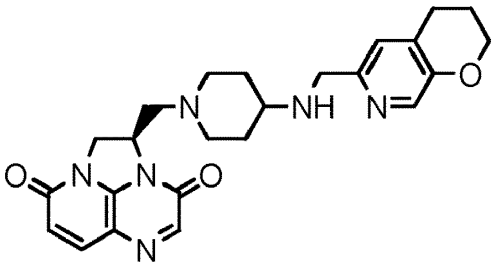


y cuya sal se forma con un ácido seleccionado de la lista que consiste en ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico y tartárico.

5. La sal metano sulfonato de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

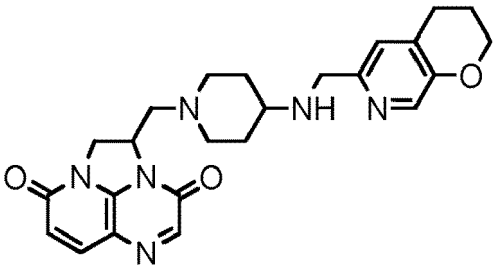
6. La sal metano sulfonato de un compuesto para uso en el tratamiento de infección *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 1, cuyo compuesto es

(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



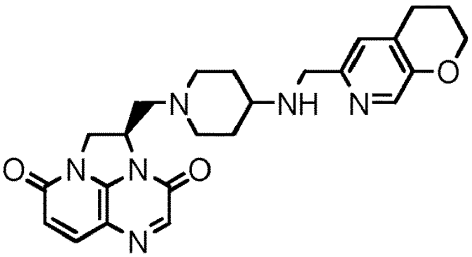
7. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae*, cuya composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado entre:

2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



y

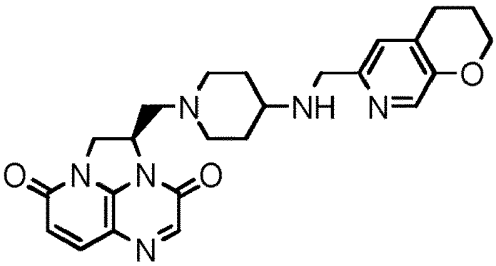
(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 7, cuya composición farmacéutica comprende el compuesto

(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

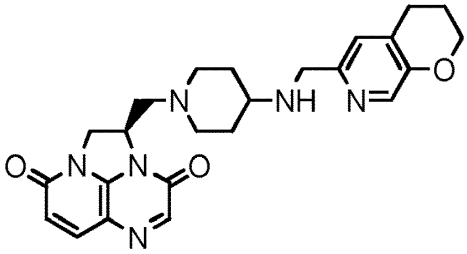


y una sal farmacéuticamrente aceptable del mismo con un ácido seleccionado de la lista que consiste en ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, fumárico, succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico y tartárico; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de infección por *Neisseria gonorrhoeae* según la reivindicación 7, cuya composición farmacéutica comprende la sal metano sulfonato del compuesto:

(2R)-2-({4-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-

triazaacenaftileno-3,8-diona



y un excipiente farmacéuticamente aceptable.