

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 233**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2017 PCT/EP2017/063600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17211759**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2017 E 17732775 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3468975**

54 Título: **Nuevos compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

08.06.2016 EP 16173550

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2021

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**OMBRATO, ROSELLA;
MAGARO', GABRIELE;
GAROFALO, BARBARA;
FURLOTTI, GUIDO;
MANGANO, GIORGINA y
CAPEZZONE DE JOANNON, ALESSANDRA**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 802 233 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

Nuevos compuestos antibacterianos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antibacterianos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización con antimicrobianos.

10 **Antecedentes de la invención**

Las ADN topoisomerasas son enzimas que participan en la modificación del superenrollamiento del ADN durante la replicación o la transcripción. Estas enzimas se unen a ADN monocatenario o de doble cadena y cortan el esqueleto de fosfato del ADN de manera que se desenreda o se desenrolla la cadena de ADN. Al final de los procesos de replicación o transcripción, los enzimas mismos resellan el esqueleto de ADN.

Las ADN topoisomerasas se clasifican como tipo I en el caso de que corten una cadena sencilla de una doble hélice de ADN y como tipo II en el caso de que corten ambas cadenas de una doble hélice de ADN.

20 Las topoisomerasas de tipo II bacterianas comprenden ADN girasa y topoisomerasa IV (TopoIV), que son enzimas heterotetraméricas presentes concurrentemente en la práctica totalidad de las células procarióticas. Ambos enzimas resultan necesarios para la replicación del ADN y, por lo tanto, para el crecimiento y división de las células bacterianas.

25 Las topoisomerasas de tipo II bacterianas son dianas antibacterianas probadas, en particular de compuestos pertenecientes a la clase de la fluoroquinolona.

30 Las fluoroquinolonas son fármacos antibacterianos de amplio espectro que desempeñan un papel importante en el tratamiento de las infecciones bacterianas, especialmente las infecciones intrahospitalarias y las infecciones en las que se sospecha resistencia a otras clases de fármacos antibacterianos. Las fluoroquinolonas actúan inhibiendo la ADN girasa en bacterias Gram-negativas y la topoisomerasa IV en bacterias Gram-positivas.

35 Sin embargo, la resistencia a las fluoroquinolonas que ha surgido en los últimos años debido a mutaciones que han alterado el sitio activo de las dianas farmacológicas ADN girasa y topoisomerasa IV o la acumulación de fármaco. Además, la resistencia a las quinolonas puede estar mediada por plásmidos que producen la proteína Qnr, que protege las dianas de la quinolona frente a la inhibición (G.A. Jacoby, CID, 2005:41, supl. 2, SD120-S126).

40 Según la Organización Mundial de la Salud, la resistencia antimicrobiana (AMR) es la resistencia de un microorganismo a un fármaco antimicrobiano al que era sensible originariamente. Las bacterias resistentes son capaces de resistir el ataque por antibióticos y fármacos antibacterianos, de manera que los tratamientos convencionales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten, incrementando el riesgo de propagación a otros.

45 Mitton-Fry M.J. et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, 2955-2961, 2010) han desarrollado nuevos derivados de quinolona como inhibidores de la ADN girasa y la topoisomerasa IV bacterianas. Dada la importancia de las mutaciones diana escalonadas en la historia clínica de la resistencia a fluoroquinolonas, los autores creían firmemente que proporcionar inhibición de topoIV junto con inhibición de la ADN girasa resultaba crucialmente importante. Según los autores, dicha actividad de doble diana debería ralentizar la tasa de aparición de resistencia en el contexto clínico, ya que el organismo que muta la ADN girasa para evitar la inhibición todavía sería susceptible de eliminación mediante inhibición de la topoIV.

50 Surivet J.P. et al. (J. Med. Chem. 56, 7396-7415, 2013) han informado del diseño de nuevos inhibidores dobles de ADN girasa y topoIV bacterianos que comprenden un núcleo de tetrahidropirano y han demostrado que la inhibición doble de ADN girasa y topoIV resulta necesaria para minimizar la tasa de desarrollo de resistencia.

55 Zayane Marwa et al. (Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 31 (6):1566-1575, 2016) informan del diseño y síntesis de derivados de 4-metilumbeliferona con anticoagulante antimicrobiana y actividad anticolinesterasa.

60 El documento WO 2006/105289 se refiere a compuestos heterocíclicos, más particularmente a compuestos pirazol, que se sometieron a ensayo para la inhibición de tanto ADN girasa como topoisomerasa IV.

65 Los documentos WO 02/072572, WO 2006/021448, WO 2008/139288, WO 2009/141398, WO 2010/081874, WO 2010/084152, WO 2013/068948, WO 2013/080156, WO 2016/027249, WO 2016/096631 y WO 2016/096686 dan a conocer compuestos heterocíclicos dotados de actividad antimicrobiana.

Los documentos WO 96/10568 y WO 2012/003418 dan a conocer compuestos heterocíclicos dotados de otra actividad terapéutica.

Sumario de la invención

5 El solicitante reconoce que existe una necesidad fuerte y continua de fármacos antibacterianos que superen el problema de las bacterias resistentes.

10 El solicitante se ha enfrentado al problema de desarrollar nuevos compuestos antibacterianos que permitan superar el problema de la resistencia antibacteriana.

15 Más en particular, el solicitante se ha enfrentado al problema de desarrollar nuevos compuestos antibacterianos capaces de inhibir concurrentemente las topoisomerasas de tipo II bacterianas, es decir, ADN girasa y topoisomerasa IV.

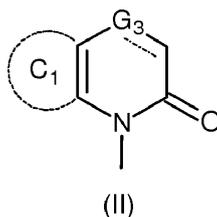
Además, el solicitante se ha enfrentado al problema de desarrollar nuevos compuestos antibacterianos con un amplio espectro de actividad, es decir, útiles contra las bacterias Gram-positivas y/o Gram-negativas.

20 De esta manera, en una primera forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1):



en la que:

25 A es un grupo cíclico con la fórmula (II) a continuación:



30 en la que:

G₃ es CH o N en el caso de que la línea discontinua represente un doble enlace, o CH₂, NH o O en el caso de que la línea discontinua represente un enlace sencillo,

35 C₁ representa los átomos necesarios para formar un ciclo de seis elementos alifático o aromático que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno, estando dicho ciclo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo alquilo (C₁₋₃), grupo ciano, grupo oxo (=O) y grupo alcoxi (C₁₋₃),

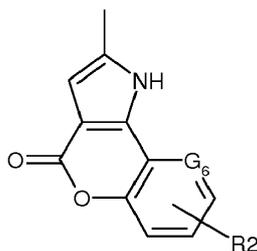
40 L₁ es un enlace σ o grupo alquilenilo (C₁₋₃), sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo,

45 Y es un anillo seleccionado de entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 1-3 cicobutilo, 1-3 ciclopentilo, 1-2 ciclopropilo, azetidino, azabiciclo-octilo, morfolinilo y ciclohexilo, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo hidroxilo, grupo alquilenil (C₁₋₃)-OH, grupo alquilenil (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃), grupo alquilenil (C₁₋₃)-CONR'R", en el que R' y R" son átomo de hidrógeno o alquilo (C₁₋₃),

50 L₂ es un enlace σ, grupo -alquilenilo (C₁₋₃), grupo NR'", grupo NR'"-alquilenilo (C₁₋₃), grupo alquilenil (C₁₋₃)-NR'", grupo NR'"-alquilenil (C₁₋₃)-NR'" o alquilenil C₁₋₃-NR'"-alquilenilo (C₁₋₃), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, en el que R'" es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquilenil (C₁₋₃)-OH, alquilenil (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃) o alquilenil (C₁₋₃)-CONR'R", en el que R' y R" son átomo de hidrógeno o alquilo (C₁₋₃),

55 R es enlace σ o anillo heterocíclico, alifático o aromático, con 5 elementos que contienen uno o más átomos de nitrógeno, sustituidos opcionalmente con CH₂OH, CH₂CN, CN o CONR'R", en el que R' y R" son átomos de hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y

B es un grupo cíclico con la fórmula (VI) a continuación:



en la que:

5

G_6 es CH o N,

R_2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

10

y sales de adición con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, N-óxidos y sales de amonio cuaternario de dicho compuesto de fórmula (1).

En una segunda forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (1).

15

En una tercera forma de realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) para la utilización en medicina.

20

En una cuarta forma de realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) para la utilización en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En una quinta forma de realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección bacteriana, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (1) en un paciente que lo necesita.

25

Según un aspecto preferente de la presente invención, G_3 es CH o N en el caso de que la línea discontinua represente un doble enlace, o O en el caso de que la línea discontinua representa un enlace sencillo.

Preferentemente, R_2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

30

Ventajosamente, R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

Ventajosamente, L_1 es un enlace σ o un grupo metileno ($-CH_2-$).

35

Preferentemente, L_2 es un enlace σ , un grupo alquilenilo (C_{1-3}), un grupo NR'' , un grupo $-NR''$ -alquilenilo (C_{1-3}), un grupo alquilenil (C_{1-3})- NR'' -, un grupo $-NR''$ -alquilenil (C_{1-3})- NR'' -, o un grupo alquilenil (C_{1-3})- NR'' -alquilenilo (C_{1-3}), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

40

Más preferentemente, L_2 es un enlace σ , un grupo alquilenilo (C_{1-2}), un grupo NR'' , un grupo $-NR''$ -alquilenilo (C_{1-2}), un grupo alquilenil (C_{1-2})- NR'' -, un grupo $-NR''$ -alquilenil (C_{1-2})- NR'' -, o un grupo alquilenil (C_{1-2})- NR'' -alquilenilo (C_{1-2}), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

Preferentemente, R'' es hidrógeno, alquilo (C_{1-2}), alquilenil (C_{1-2})-OH, alquilenil (C_{1-2})-O-alquilo (C_{1-2}) o alquilenil (C_{1-2})-CONR'R'', en el que R' y R'' son átomo de hidrógeno o alquilo (C_{1-2}).

45

Preferentemente, R'' es hidrógeno, metilo, CH_2-OH o $CH_2CONR'R''$, en el que R' y R'' son átomo de hidrógeno o metilo.

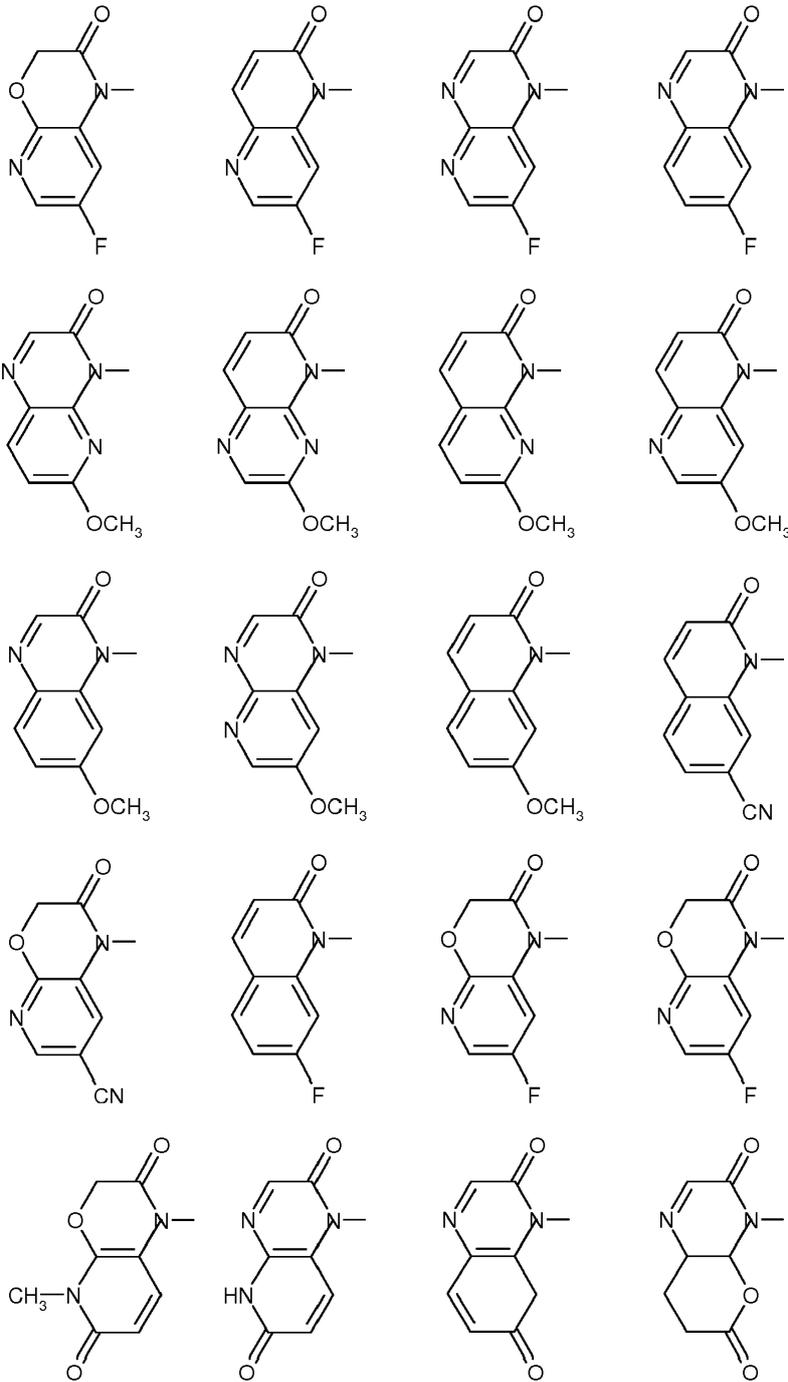
Preferentemente, R es un enlace σ o un anillo heterocíclico aromático con 5 elementos que contiene uno o más átomos de nitrógeno, sustituidos opcionalmente con CH_2CN o CN.

50

Ventajosamente, R es un enlace σ , un grupo 1H-imidazol-4-ilo o un grupo 1H-pirrol-2-ilo, sustituido opcionalmente con CH_2CN o CN.

55

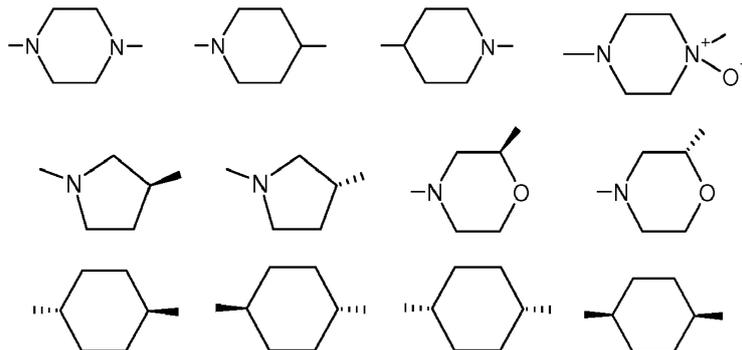
Según un aspecto preferente de la presente invención, A es un grupo cíclico con una de las fórmulas siguientes:



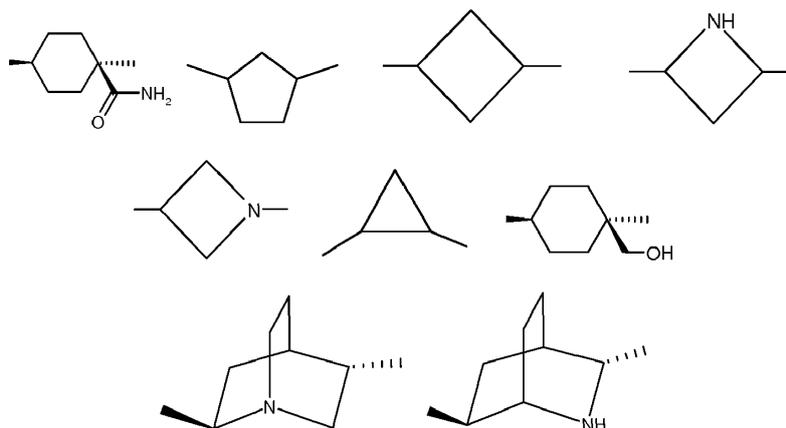
5

10

Según un aspecto preferido de la presente invención, Y es un anillo con una de las fórmulas siguientes:

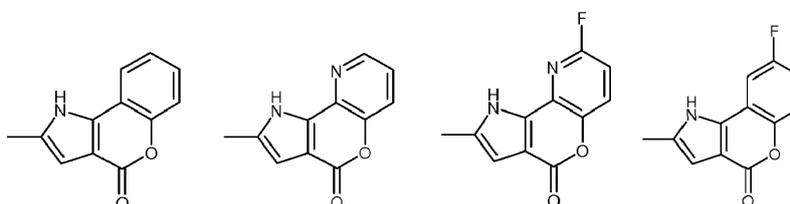


15



5

Según un aspecto preferente de la presente invención, B es un grupo cíclico con una de las fórmulas siguientes:



10

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que comprende 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo e isohexilo.

15

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "alquilo (C₁₋₃)" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que comprende 1 a 3 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

20

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "alquilenilo (C₁₋₆)" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada divalente que comprende 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilenilo (-CH₂-), etilenilo (-CH₂CH₂-), propilenilo (-CH₂CH₂CH₂-) o butilenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

25

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "cicloalquilenilo (C₄₋₅)" se refiere a un grupo cicloalquilo divalente que comprende 4 o 5 átomos de carbono, tal como ciclobutilenilo y ciclopentilenilo.

30

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "alcoxi (C₁₋₃)" se refiere a una cadena alcoxi lineal o ramificada que comprende 1 a 3 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

35

En la presente descripción y en las reivindicaciones siguientes, el término "haloalquilo (C₁₋₃)" se refiere a una cadena haloalquilo lineal o ramificada que comprende de 1 a 3 átomos de carbono, en la que se sustituye uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de haluro, tal como, por ejemplo, fluorometilo, clorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, fluoropropilo, cloropropilo, esafluoropropilo y esacloroisopropilo.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, y la presente invención incluye la totalidad de dichas formas tautoméricas de dichos compuestos, a menos que se indique lo contrario.

40

A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria asimismo pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico. De esta manera, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención. De esta manera, la presente invención comprende cada diastereómero o enantiómero sustancialmente libre de otros isómeros (>90% y preferentemente >95% libre de otros estereoisómeros en moles), así como una mezcla de dichos isómeros.

45

Pueden obtenerse isómeros ópticos particulares mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Son ejemplos de ácidos apropiados, los ácidos tartárico,

diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico, y la separación de la mezcla de diastereómeros mediante cristalización seguido de la liberación de las bases ópticamente activas a partir de dichas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica la utilización de una columna de cromatografía quiral seleccionada ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método implica la síntesis de diastereómeros covalentes mediante la reacción de compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales, tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación y después hidrolizarse para administrar el compuesto enantioméricamente puro.

Pueden obtenerse compuestos ópticamente activos de la invención mediante la utilización de materias primas activas. Dichos isómeros puede encontrarse en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico observado ordinariamente en la naturaleza. Entre los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, fluoro y cloro se incluyen ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención que contienen dichos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Los radioisótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , resultan particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad.

Los compuestos radiomarcados de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia. Convenientemente, dichos compuestos radiomarcados pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en la presente memoria excepto por la sustitución de un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo no radiomarcado.

En una segunda forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (1) tal como se ha indicado anteriormente, una sal del mismo con un ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, o un enantiómero del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en formas de administración adecuadas.

Son ejemplos de formas de administración adecuadas, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, gránulos, soluciones y jarabes para la administración oral; soluciones, pomada y ungüento para la administración tópica; parches medicamentosos para la administración transdérmica; supositorios para la administración rectal y soluciones estériles inyectables. Otras formas de administración adecuadas son aquellas de liberación sostenida y las basadas en liposomas para la administración oral, inyectable o transdérmica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse además mediante aerosol nasal o inhalación o administrarse mediante implantación (por ejemplo, quirúrgicamente), tal como con un dispositivo implantable o permanente, tal como un stent.

Otras formas de administración adecuadas son aquellas de liberación sostenida y las basadas en liposomas para la administración oral, inyectable o transdérmica.

Las formas de administración de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas que resultan familiares para el químico farmacéutico, y comprenden la mezcla, granulación, compresión, disolución, esterilización y similares.

Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (1) o de la sal de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptable, N-óxido y sal del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención se encontrará comprendida entre 0.01 mg y 1,500 mg, preferentemente entre 0.1 mg y 500 mg y más preferentemente entre 1 mg y 200 mg.

Típicamente, la cantidad de compuesto de fórmula (1) en la composición farmacéutica de la presente invención será suficiente para garantizar un nivel de administración de entre 0.001 y 20 mg/kg/día. Preferentemente, el nivel de administración es de 0.01 a 7.5 mg/kg/día, más preferentemente de 0.1 a 5 mg/kg/día, y lo más preferentemente de 0.5 a 2.5 mg/kg/día.

Tal como apreciará el experto en la materia, pueden resultar necesarias dosis más bajas o altas que las indicadas anteriormente. Los regímenes de dosis y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, y la predisposición del paciente a la enfermedad y el criterio del médico responsable del tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante
 5 spray inhalable, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término
 parenteral tal como se utiliza en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea,
 intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e
 intracraneal.

Tal como se ha indicado anteriormente, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de
 10 fórmula (1) puede formar sales de adición con un ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

Son ejemplos típicos de ácidos inorgánicos fisiológicamente aceptables adecuados, el ácido clorhídrico, el ácido
 bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico.

Son ejemplos típicos de ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables adecuados, ácido acético, ácido ascórbico,
 15 ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico,
 ácido paratoluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico.

Son ejemplos típicos de bases inorgánicas aceptables fisiológicamente aceptables adecuadas, hidróxidos,
 20 carbonatos e hidrogenocarbonatos de amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio, por ejemplo hidróxido amónico,
 hidróxido cálcico, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.

Son ejemplos típicos de bases orgánicas fisiológicamente aceptables adecuadas, arginina, betaína, cafeína, colina,
 N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-
 25 etilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilglucamina, glucamina, glucosamina, histidina, N-(2-hidroxietyl)piperidina, N-
 (2-hidroxietyl)pirrolidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina,
 trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Tal como se indica en la presente memoria, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un
 30 compuesto de la invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que, tal como se utiliza en la
 presente memoria, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes u otros vehículos, adyuvantes de
 dispersión o suspensión, agentes activos en superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes,
 conservantes, ligantes sólidos, lubricantes y similares, según resulte adecuado para la forma de administración
 particular deseada.

Entre algunos ejemplos de materiales que pueden servir de excipiente farmacéuticamente aceptable se incluyen,
 35 aunque sin limitarse a ellos, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de
 maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato
 de celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras
 supositorias; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de
 40 oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como un propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y
 laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido
 algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón
 de fosfato, otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio,
 45 agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y
 perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" pretenden definir, sin ninguna
 50 limitación particular, cualquier material adecuado para preparar una composición farmacéutica para la
 administración en un ser vivo.

En una tercera forma de realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) para la
 utilización en medicina.

En una cuarta forma de realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) para la
 55 utilización en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En una quinta forma de realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección
 bacteriana, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (1) en un paciente que lo necesita.

60 Preferentemente, dicha infección bacteriana es una infección de la piel, una infección mucosa, una infección
 ginecológica, una infección de tracto respiratorio (RTI), una infección del SNC, una infección gastrointestinal, una
 infección ósea, una infección cardiovascular, una infección de transmisión sexual o una infección de las vías urinarias.

Más en particular, dicha infección bacteriana es una exacerbación aguda de la bronquitis crónica (ACEB), una otitis
 65 media aguda, una sinusitis aguda, una infección causada por bacterias resistentes a fármacos, una sepsis
 relacionada con un catéter, un chancroide, una clamidia, una neumonía extrahospitalaria (CAP), una infección

complicada de la piel y estructura de la piel, una infección no complicada de la piel y la estructura de la piel, una endocarditis, una neutropenia febril, una cervicitis gonocócica, una uretritis gonocócica, una neumonía intrahospitalaria (HAP), una osteomielitis, una sepsis, una sífilis, una neumonía asociada a ventilación mecánica, una infección intraabdominal, una gonorrea, una meningitis, un tétanos o una tuberculosis.

5
10
15
20
25
30
35
40

Todavía adicionalmente, dicha infección bacteriana puede ser aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; una infección de la sangre y tejidos, incluyendo endocarditis y osteomielitis, causadas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a antibacterianos conocidos, tales como, aunque sin limitarse a ellos, beta-lactamos, vancomicina, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; bronquitis, sepsis relacionada con un catéter, chancroide, clamidia, neumonía extrahospitalaria, enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con la infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; endocarditis; neutropenia febril; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp; infección de gastroenteritis; glomerulonefritis relacionada con la infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticus*; cervicitis gonocócica; uretritis gonocócica; infección ginecológica; neumonía intrahospitalaria (HAP); infección causada por bacterias resistentes a fármacos; infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionada con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; mastoiditis relacionada con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus* spp; infección odontogénica relacionada con la infección por estreptococos viridans; osteomielitis; otitis media; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; faringitis; fiebre puerperal relacionada con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos de coagulasa negativa por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, grupos de estreptococos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. o *Bartonella henselae*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; fiebre reumática; sepsis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; sinusitis; sífilis; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; amigdalitis; enfermedades de toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome del choque tóxico), o estreptococos de grupos A, B y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; infecciones agudas del tracto urinario no complicadas relacionadas con la infección por especies estafilocócicas negativas para coagulasa de *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp; infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos y abscesos; uretritis y cervicitis; infección de las vías urinarias; infecciones del sistema nervioso central; infecciones relacionadas con un dispositivo causadas por estafilococos; infección musculoesquelética causada por estafilococos; *E. coli* productores de toxina Shiga; *Haemophilus influenzae* (enfermedad invasiva); legionelosis; psitacosis/ornitosis por *Chlamydia psittaci*; salmonelosis causada por *Salmonella* spp; shigelosis por *Shigella* spp; síndrome de choque tóxico estreptocócico; síndrome de choque tóxico estafilocócico y fiebre tifoidea causada por *Salmonella typhi*.

45
50

La infección bacteriana puede ser una infección causada por *Acinetobacter* spp, *Bacteroides* spp, *Burkholderia* spp, *Campylobacter* spp, *Chlamydia* spp, *Chlamydomphila* spp, *Clostridium* spp, *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp, *Escherichia* spp, *Gardnerella* spp, *Haemophilus* spp, *Helicobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Legionella* spp, *Moraxella* spp, *Morganella* spp, *Mycoplasma* spp, *Neisseria* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Serratia* spp, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Stenotrophomonas* spp, *Ureaplasma* spp, aerobios, anaerobios obligados, anaerobios facultativos, bacterias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas, bacterias Gram-variables y patógenos respiratorios atípicos.

55
60
65

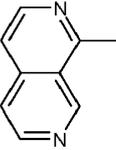
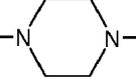
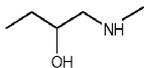
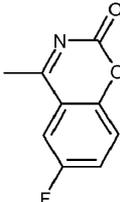
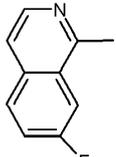
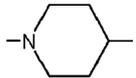
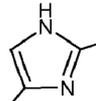
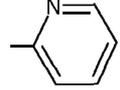
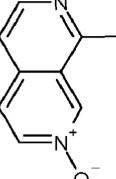
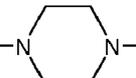
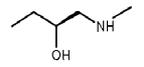
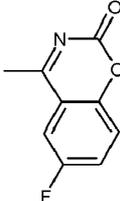
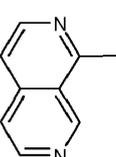
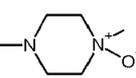
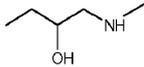
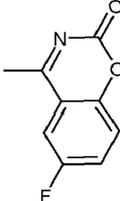
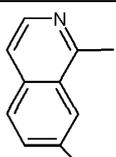
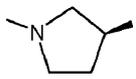
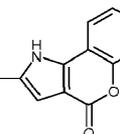
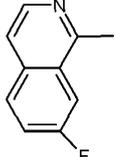
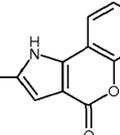
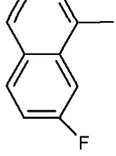
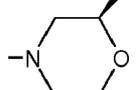
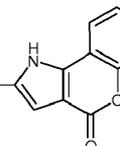
Más en particular, la infección bacteriana puede ser una infección causada por *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia urealyticus*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus tetradius*, *Peptostreptococcus vaginalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a quinolona, *Staphylococcus epidermidis* resistente a quinolona, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y *Staphylococcus epidermis* resistente a vancomicina.

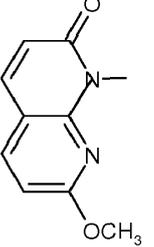
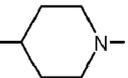
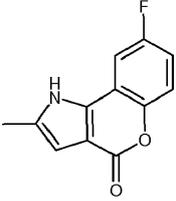
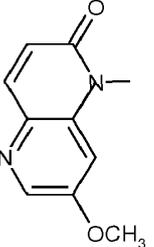
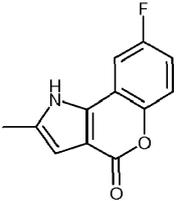
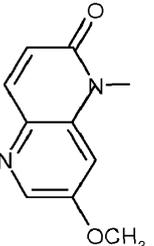
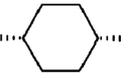
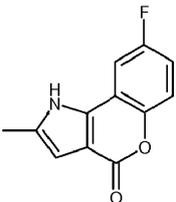
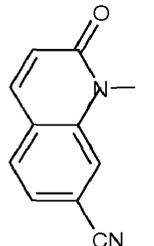
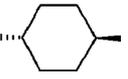
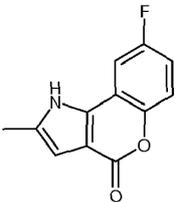
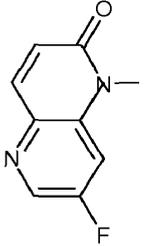
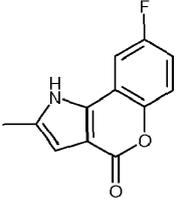
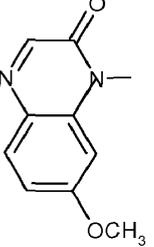
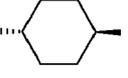
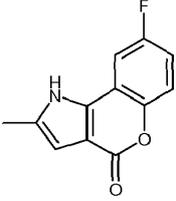
- 5 Se proporcionan ejemplos de compuestos según la presente invención en la tabla 1 a continuación. Los compuestos indicados a continuación que no se encuentran comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones se dan a conocer exclusivamente como referencia.

Tabla 1

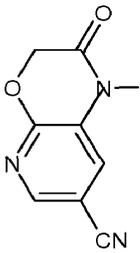
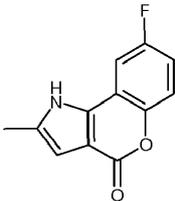
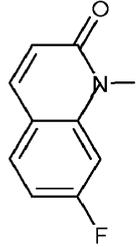
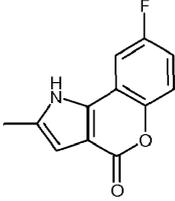
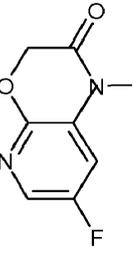
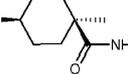
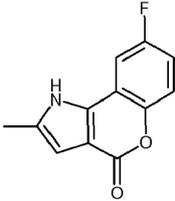
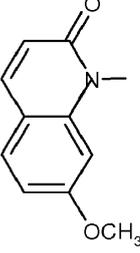
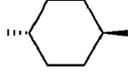
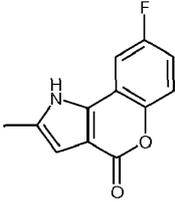
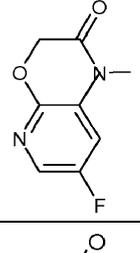
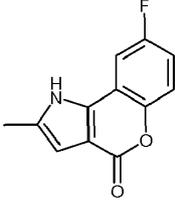
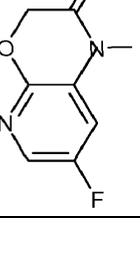
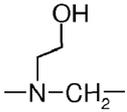
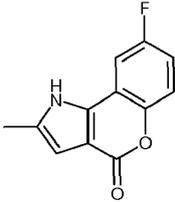
10

nº	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
157		enlace σ			enlace σ	
160		enlace σ		-NH-CH ₂ -		
164		enlace σ			enlace σ	
165		enlace σ			enlace σ	
180		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	
181		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	
182		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
183		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	
193		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
194		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
197		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
200		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
201		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

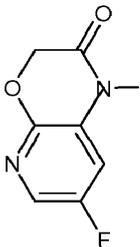
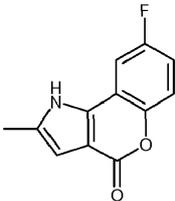
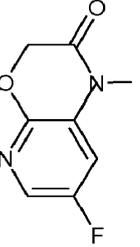
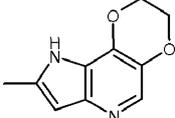
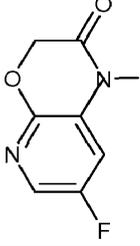
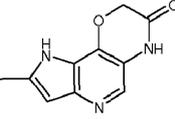
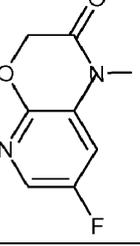
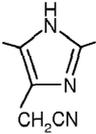
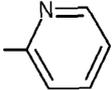
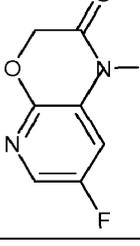
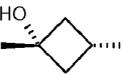
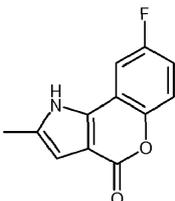
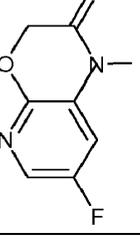
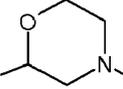
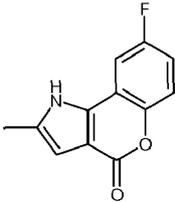
n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
202		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
204		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
205		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
206		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
207		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
208		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
209		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
210		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
211		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
212		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
213		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
214		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

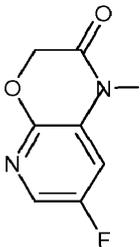
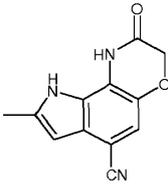
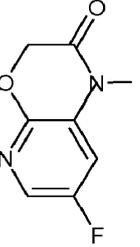
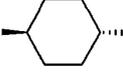
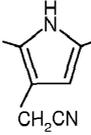
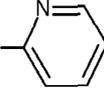
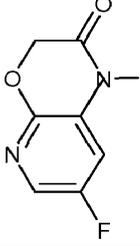
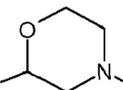
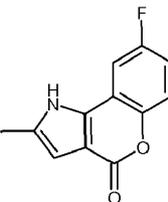
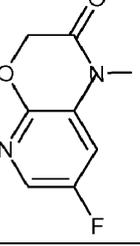
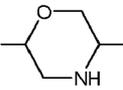
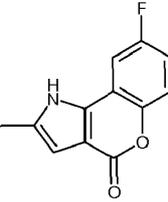
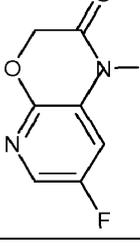
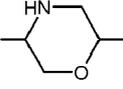
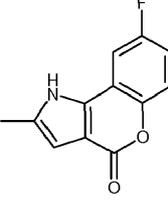
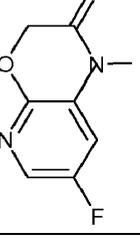
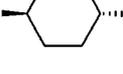
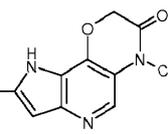
n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
215		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
216		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
217		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
219		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
220		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
221		enlace σ			enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
301		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
302		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
303		enlace σ			enlace σ	
304		enlace σ			enlace σ	
305		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
306		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
307		enlace σ			enlace σ	
308		enlace σ			enlace σ	
309		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
310		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
311		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	
312		enlace σ			enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
313		enlace σ		-CH ₂ -NH-CH ₂ -	enlace σ	
314		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
315		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
316		enlace σ		-NH-CH ₂ -		
317		-CH ₂ -		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
318				-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
319		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
320		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
321		-CH ₂ -		-CH ₂ -	enlace σ	
322		enlace σ		-NH-(CH ₂) ₂ -NH-	enlace σ	
323		enlace σ			enlace σ	
324		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
325		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
326		enlace σ		-NH-CH ₂ -		
327				-CH ₂ -	enlace σ	
328				enlace σ	enlace σ	
329				enlace σ	enlace σ	
330		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
331		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
332		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
333		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
334		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
335		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	
336		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -	enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
337		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -		
338		enlace σ		-CH ₂ -CH ₂ -		
339		enlace σ		-NH-CH ₂ -	enlace σ	
340		-CH ₂ -		-CH ₂ -	enlace σ	
341		-CH ₂ -		-CH ₂ -	enlace σ	
342		-CH ₂ -		-NH-	enlace σ	
343		-CH ₂ -			enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
344		-CH ₂ -			enlace σ	
345		-CH ₂ -			enlace σ	
347		-CH ₂ -			enlace σ	
348		enlace σ			enlace σ	
349		enlace σ			enlace σ	
350		enlace σ			enlace σ	

n°	A	L ₁	Y	L ₂	R	B
351		enlace σ			enlace σ	
352		enlace σ			enlace σ	
354		enlace σ			enlace σ	

Los compuestos anteriores pueden prepararse tal como se explica en los ejemplos sintéticos, a continuación.

- 5 El experto en la materia dispone de una bien establecida literatura de transformaciones químicas heterocíclicas y otras relevantes, tecnologías de recuperación y purificación a las que recurrir, en combinación con la información contenida en los ejemplos siguientes, para una guía sobre las estrategias sintéticas, grupos protectores y otros materiales y métodos útiles para la síntesis, recuperación y caracterización de los compuestos de la presente invención, incluyendo compuestos que contienen las diversas opciones para A, L₁, Y, L₂, R y B.
- 10 Pueden utilizarse diversos enfoques sintéticos para producir los compuestos indicados en la presente memoria, incluyendo los enfoques ilustrados esquemáticamente después. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse grupos protectores en dichos enfoques. Los “grupos protectores” son fracciones que se utilizan para bloquear temporalmente una reacción química en un sitio potencialmente reactivo (por ejemplo, una amina, hidroxilo, tiol, aldehído, etc.) de manera que pueda llevarse a cabo una reacción selectivamente en otro sitio en un compuesto multifuncional. En formas de realización preferentes, un grupo protector reacciona selectivamente para proporcionar un sustrato protegido que resulta adecuado para las reacciones planificadas; el grupo protector debe ser eliminable selectivamente con un buen rendimiento con reactivos fácilmente disponibles preferentemente no tóxicos que no ataquen indebidamente los demás grupos funcionales presentes; el grupo protector preferentemente forma un derivado fácilmente separable (más preferentemente sin la generación de nuevos centros estereógenos) y el grupo protector preferentemente presenta un mínimo de funcionalidad adicional para evitar la complicación de sitios de reacción adicionales. Se conoce de la técnica una amplia diversidad de grupos protectores y estrategias, reactivos y condiciones para su despliegue y retirada.
- 15 Además, pueden seleccionarse reactivos enriquecidos en un isótopo deseado, por ejemplo, tritio en lugar de hidrógeno, para crear compuestos de la presente invención que contienen dicho isótopo o isótopos. Los compuestos que contienen tritio en lugar de hidrógeno en una o más localizaciones o que contienen diversos isótopos de C, N, P y O, se encuentran comprendidos dentro de la presente invención y pueden utilizarse, por ejemplo, para estudiar el metabolismo y/o distribución en los tejidos de los compuestos o para alterar la tasa o ruta de metabolismo u otros aspectos del funcionamiento biológico.
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos indicados posteriormente, junto con métodos sintéticos conocidos de la técnica de la química orgánica sintética, o mediante una variación de la misma tal como apreciará el experto en la materia. Entre los métodos preferentes se incluyen, aunque sin limitación, los indicados posteriormente. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente apropiado a los reactivos y materiales utilizados y adecuados para la transformación que se lleva a cabo. El experto en la materia entenderá que la técnica de síntesis orgánica que se encuentra funcionalmente presente en la molécula debería ser
- 25
- 30
- 35

consistente con las transformaciones propuestas. Lo anterior en ocasiones requerirá algunas decisiones para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimientos particular respecto a otro a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

- 5 Podría prepararse un compuesto de la presente invención tal como se describe de manera general en las rutas sintéticas indicadas a continuación en la presente memoria y mediante métodos estándares conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos

10

Listado de las abreviaturas utilizadas en las rutas sintéticas indicadas a continuación en la presente memoria.

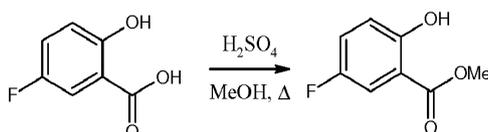
	Boc:	carbamato de terc-butilo
	cHex:	ciclohexano
15	VC (%):	volumen de columna
	DBU:	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
	DCM:	diclorometano
	DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina
	DME:	1,2-dimetoxietano
20	DMF:	N,N-dimetilformamida
	Et ₂ O:	éter dietílico
	EtOAc:	acetato de etilo
	EM:	espectroscopía de masas
	TEA:	triethylamina
25	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano
	Pd/C:	paladio sobre carbón activado
	Pd(OH) ₂ /C:	hidróxido de paladio sobre carbón activado
	t.a.:	temperatura ambiente
30	UPLC:	cromatografía líquida de rendimiento ultraelevado

Preparación de compuesto 157

Se preparó el compuesto 157 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

35

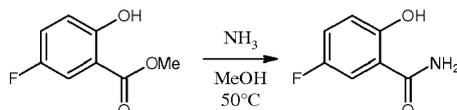
Etapa 1 - Síntesis de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo



- 40 A una solución bajo agitación de ácido 5-fluoro salicílico (25 g, 160 mmoles) en MeOH (250 ml), se le añadió lentamente ácido sulfúrico conc. (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 48 h y después se concentró bajo presión reducida, y el producto en bruto resultante se basificó a pH 8,0 con sol. sat. de NaHCO₃. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, proporcionando 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo en forma de un líquido marrón pálido (22,8 g, rendimiento: 83%). EM-CG (AcqMethod HP-1MS.M): 170.1 (M). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10.29 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

45

Etapa 2 - Síntesis de 5-fluoro-2-hidroxibenzamida:

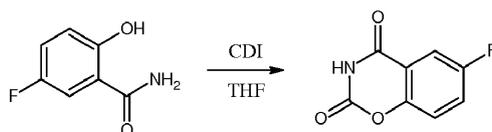


50

Una mezcla de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (22 g, 129 mmoles) y amonio metanólico (250 ml) se calentó a 50°C en un autoclave durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el producto en bruto resultante se codestiló con tolueno y se secó, proporcionando 5-fluoro-2-hidroxibenzamida en forma de un sólido marrón (18,5 g, rendimiento de 92%). CL-EM m/z: 154.0 (M-H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H).

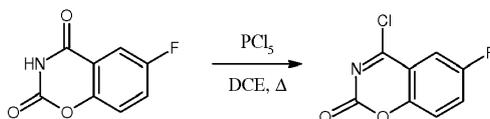
55

Etapa 3 - Síntesis de 6-fluoro-2H-1,3-benzoxazín-2,4(3H)-diona:



5 A una solución bajo agitación de 5-fluoro-2-hidroxibenzamida (8.0 g, 51.6 mmoles) en THF en seco (80 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (10.9 g, 67.09 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se trató con MeOH y se lavó con éter dietílico. El sólido blanco resultante se secó y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional (5.1 g, rendimiento de 55%, sólido blanco). CL-EM m/z: 180.0 (M-H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.19 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H).

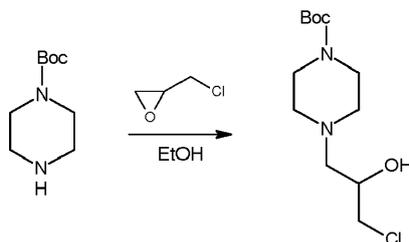
10 Etapa 4 - Síntesis de 4-cloro-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-ona:



15 A una solución bajo agitación de 6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diona (0.5 g, 2.76 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (2.5 ml), se le añadió pentacloruro de fósforo (0.69 g, 3.31 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 h y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió DCM (15 ml) al producto en bruto resultante, se lavó con agua (2 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se concentró bajo presión reducida, proporcionando 4-cloro-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-ona en forma de un sólido blanquecino (0.46 g, rendimiento de 84%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.69-7.67 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H).

20

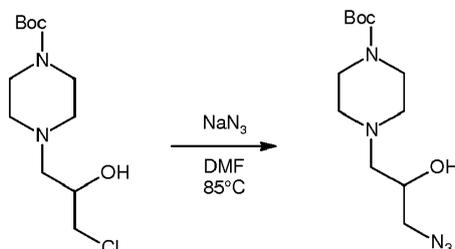
Etapa 5 - Síntesis de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo:



25 A una solución de piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (6.0 g, 32.2 mmoles) en etanol (100 ml), se le añadió epiclorohidrina (14.8 g, 161.0 mmoles) y la solución se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Tras completar la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto resultante (líquido denso incoloro, 8.9 g, rendimiento de 99%) se utilizó sin modificación en la etapa siguiente. CL-EM m/z: 279.2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.40 (s, 9H), 2.27-2.42 (m, 6H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 5.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

30

Etapa 6 - Síntesis de 4-(3-azido-2-hidroxipropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo:

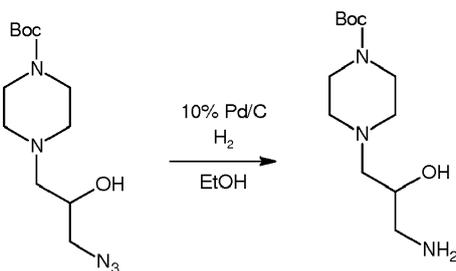


35

A una solución de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (8.9 g, 32 mmoles) en DMF (80 ml), se le añadió azida sódica (3.12 g, 48 mmoles). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 h, después se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 60 a 120) (metanol al 0-10% en diclorometano), obteniendo 4-(3-azido-2-hidroxipropil)piperazín-1-carboxilato (8.2 g, rendimiento de 89%) en forma de un líquido denso amarillo pálido. CL-EM: 286.2 (M+1). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.40 (s, 9H), 2.29-2.42 (m, 6H), 3.15- 3.20 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 5H), 3.79-3.82 (m, 1H), 5.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

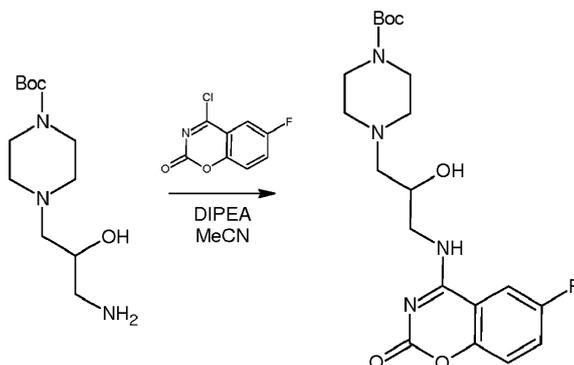
40

Etapa 7 - Síntesis de 4-(3-amino-2-hidroxiopropil) piperazín-1-carboxilato de terc-butilo:



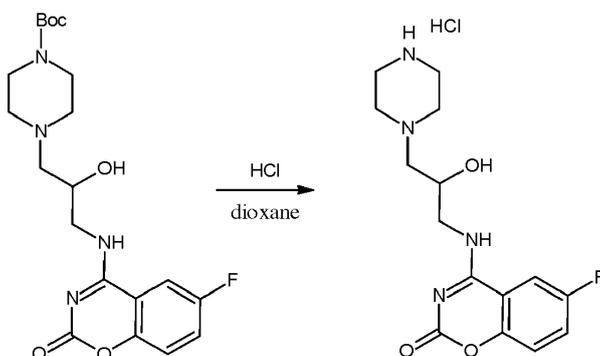
- 5 A una solución de 4-(3-azido-2-hidroxiopropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 5.2 mmoles) en etanol (40 ml), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0.15 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 4-(3-amino-2-hidroxiopropil) piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1.25 g, rendimiento: 85%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM m/z: 260.6 (M+1). RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.39 (s, 9H), 2.22-2.43 (m, 8H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 4H), 3.88-3.90 (m, 1H).
- 10

Etapa 8 - Síntesis de 4-(3-((6-fluoro-2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-il)amino)-2-hidroxiopropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo:



- 15
- A una solución bajo agitación de 4-cloro-6-fluoro-2H-benzo[e][1,3]oxazín-2-ona (0.89 g, 4.5 mmoles) y DIPEA (2.9 g, 22.5 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió 4-(3-amino-2-hidroxiopropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1.39 g, 5.4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 0-20% en diclorometano), obteniendo el compuesto del título (0.4 g, rendimiento: 21%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM m/z: 423.2 (M+1). RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.38 (s, 9H), 2.27-2.50 (m, 6H), 3.28-3.39 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H) 8.07-8.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 9.10-9.11 (m, 1H).
- 20
- 25

Etapa 9 - Síntesis de hidrocloreto de 6-fluoro-4-((2-hidroxi-3-(piperazín-1-il)propil)amino)-2Hbenzo[e][1,3]oxazín-2-ona:

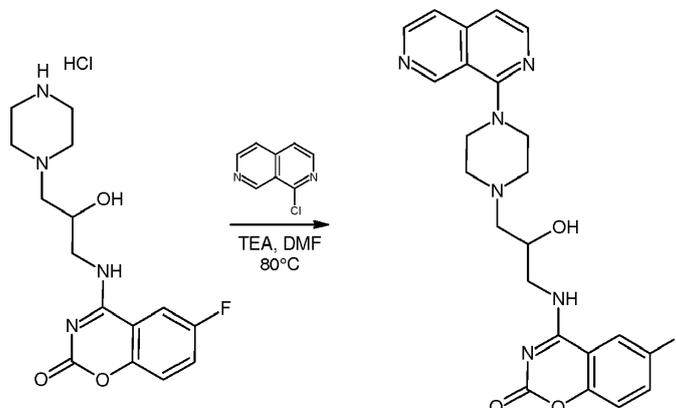


- 30
- Una solución de 4-(3-((6-fluoro-2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-yl) amino)-2-hidroxiopropil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.023 mmoles) en HCl.dioxano (solución 4.5 N, 5 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto resultante (sólido blanquecino,

100 mg, rendimiento cuant.) se utilizado sin modificación en la etapa siguiente.

Etapa 10 - Síntesis de 6-fluoro-4-({2-hidroxi-3-[4-(2,7-naftiridín-1-il)piperazín-1-il]propil}amino)-2H-1,3-benzoxazín-2-ona (compuesto 157):

5



A una solución de hidrocloreuro de 6-fluoro-4-((2-hidroxi-3-(piperazín-1-il)propil)amino)-2Hbenzo[e][1,3]oxazín-2-ona (200 mg, 0.56 mmoles) y TEA (0.18 ml, 0.85 mmoles) en DMF (2 ml), se le añadió 1-cloro-2,7-naftiridina (60 mg, 0.37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 80°C y después se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna (MeOH al 5% a 15% en DCM), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (35 mg, rendimiento de 14%). CL-EM m/z: 451.2 (M+1). RMN ¹H (DMSO d₆): 2.49-2.78 (m, 4H), 3.07-3.31 (m, 6H), 3.02-3.04 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H), 6.08 (s, 1H) 7.32-7.49 (m, 2H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 9.32-9.43 (m, 1H), 9.93-9.94 (m, 1H).

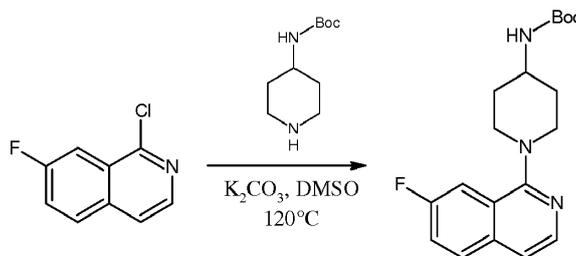
15

Preparación de compuesto 160

Se preparó el compuesto 160 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

20

Etapa 1 - Síntesis de [1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperidín-4-il]carbamato de terc-butilo:

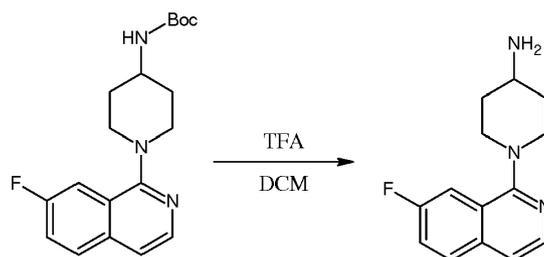


Se añadió carbonato de potasio (2.9 g, 21 mmoles) a una solución bajo agitación de 1-cloro-7-fluoroisoquinolina (2.6 g, 14 mmoles) y piperidín-4-ilcarbamato de terc-butilo (5.2 g, 28 mmoles) en DMSO (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (300 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución 1 M de ácido cítrico (100 ml) y solución hipersalina (70 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (SNAP 100 de Cy a Cy/acetato de etilo 8:2), obteniendo [1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperidín-4-il]carbamato de terc-butilo (4.3 g, 12.4 mmoles, rendimiento de 88%). CL-EM (M-H⁺) = 346.5

30

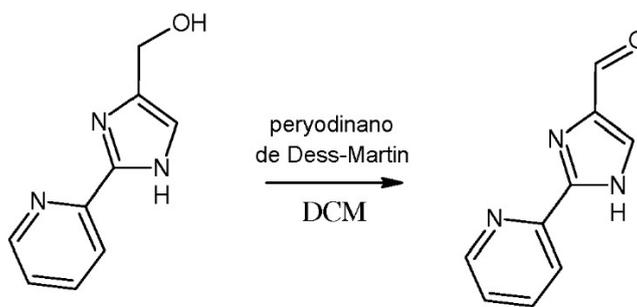
Etapa 2 - Síntesis de 1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperidín-4-amina:

35



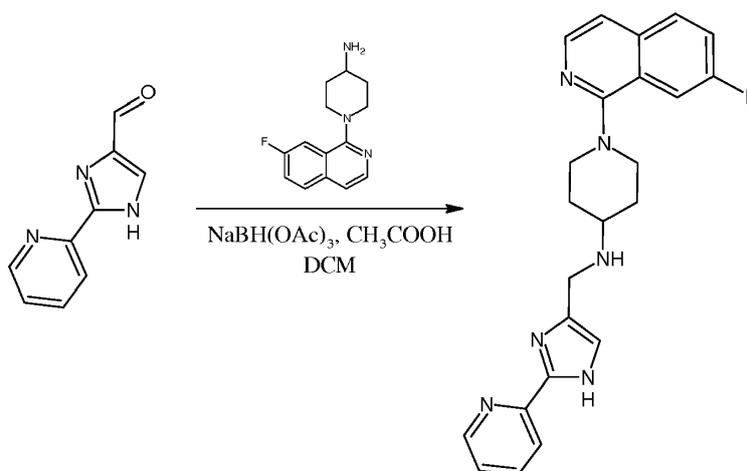
Se añadió TFA (10 ml) a una solución de 4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (4.3 g, 12.4 mmoles) en diclorometano (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los volátiles bajo presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX preacondicionado (50 g). El SCX se eluyó con MeOH y una solución 2 M de amonio en metanol. Se evaporó la fracción básica bajo presión reducida, proporcionando 3.1 g (Y=cuant.) de 1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperidín-4-amina. CL-EM (M-H⁺) = 246.3

Etapa 3 - Síntesis de 2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído:



A una suspensión de [2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-il]metanol (1 g, 5.7 mmoles) en DCM seco (30 ml), se le añadió en partes peryodiano de Dess-Martin (3.1 g, 1.3 eq.). La mezcla turbia se agitó a 1.5 h a temperatura ambiente y después se trató con sol. sat. de NaHCO₃ y solución al 10% de Na₂S₂O₃. Tras agitar durante 30 min, se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, recuperando 730 mg de 2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído en bruto, que se procesó sin purificación y caracterización adicionales.

Etapa 4 - Síntesis de 1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)-N-[[2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-il]metil]piperidín-4-amina (sal formiato, compuesto 160):



Se disolvió 2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído (100 mg, 0.57 mmoles) en DCM seco (20 ml) y se trató con 1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)piperidín-4-amina (140 mg, 0.57 mmoles) y 2 gotas de ácido acético. Tras agitar durante 30 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (180 mg, 0.86 mmoles) en una parte y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre DCM y sol. sat. de NaHCO₃. Se evaporó la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (H₂O/MeCN + HCOOH al 0.1% de 100/0 a 85/15), proporcionando 1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)-N-[[2-(piridín-2-il)-1H-imidazol-4-il]metil]piperidín-4-amina en forma de sal formiato (56 mg, 0.125 mmoles, rendimiento de 21.9%). CL-EM (M-H⁺) = 403.4. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.95 -

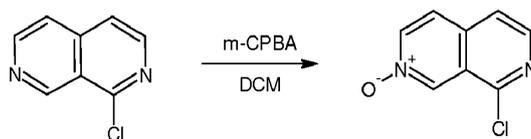
2.08 (m, 2 H), 2.35 (dd, $J=11.74, 1.47$ Hz, 2 H), 3.06 (t, $J=12.00$ Hz, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.86 (d, $J=12.00$ Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.55 (td, $J=8.80, 2.45$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=10.27, 2.45$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.63 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H).

5 Preparación de compuesto 164

Se preparó el compuesto 164 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 2-óxido de 8-cloro-2,7-naftiridina:

10

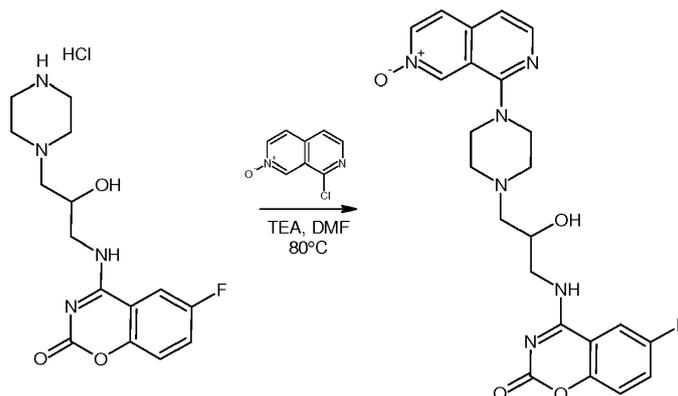


15

A una solución de 1-cloro-2,7-naftiridina (0.15 g, 0.9 mmoles) en DCM, se le añadió m-CPBA (55%, 472 mg, 1.4 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente; después, se lavó la capa orgánica con solución saturada de carbonato potásico, agua y solución hipersalina, y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 2-óxido de 8-cloro-2,7-naftiridina (120 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM m/z : 181.0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6): δ 7.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.12$ Hz, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.95 (s, 1H).

20

Etapa 2 - Síntesis de 2-óxido de 8-(4-(3-((6-fluoro-2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-il)amino)-2-hidroxiopropil)piperazín-1-il)-2,7-naftiridina (compuesto 164):



25

Se llevó a cabo la síntesis según el procedimiento descrito para el compuesto 157 (etapa 10), utilizando 2-óxido de 8-cloro-2,7-naftiridina (rendimiento de 23%). CL-EM m/z : 467.0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.74-2.60 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 5H), 3.72-3.70 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.14-9.12 (m, 1H).

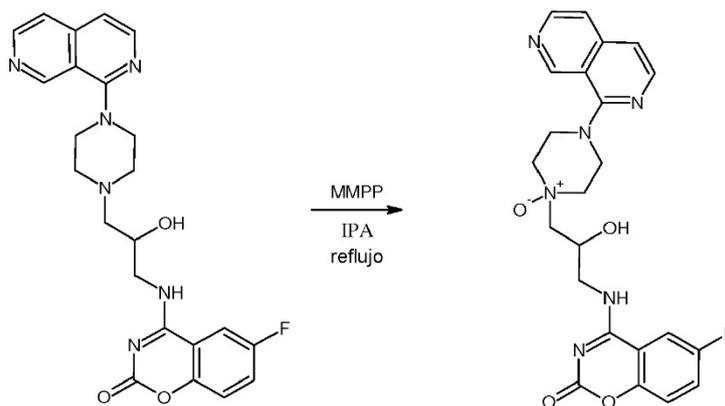
30

Preparación de compuesto 165

Se preparó el compuesto 165 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

35

Etapa 1 - Síntesis de 1-óxido de 4-(3-((6-fluoro-2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazín-4-il)amino)-2-hidroxiopropil)-1-(2,7-naftiridín-1-il)piperazina (compuesto 165):



5 A una solución de compuesto 157 (30 mg, 0.06 mmoles) en IPA (3 ml), se le añadió hexahidrato de monoperoxifitalato de magnesio (32 mg, 0.06 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h; después, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna (MeOH al 8-10%/NH₃ en DCM), proporcionando el compuesto del título (3.5 mg, rendimiento de 11.2%). CL-EM m/z: 465.2 (M-1). RMN ¹H (CDCl₃+MeOH-d₄): δ 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.71-3.56 (m, 5H), 3.86-3.78 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

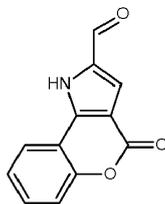
10

Preparación de los compuestos 180 y 181

Se prepararon los compuestos 180 y 181 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

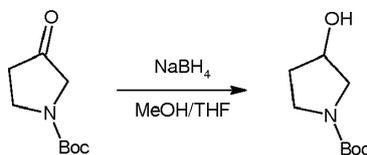
15

Síntesis de 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído:



20 El producto intermedio del título se preparó según el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (compuesto 193, etapas 1 a 4) partiendo de 4-hidroxi-2H-1-benzopirán-2-ona. CL-EM m/z: 212.0 (M-H⁺). RMN ¹H (DMSO d₆): δ 12.61 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H).

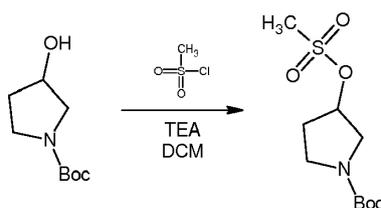
25 Etapa 1 - Síntesis de 3-hidroxipirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:



30 A una solución bajo agitación de 3-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (5.2 g, 26.9 mmoles) en MeOH/THF 1:1 (50 ml), borohidruro sódico (2.05 g, 53.9 mmoles) se le añadió en partes a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y después se desactivó con hielo. Se concentró el solvente bajo presión reducida; el residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto del título (5.1 g, rendimiento de 98%) en forma de una mezcla de isómeros. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.25-2.23 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

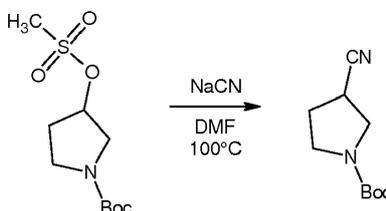
35

Etapa 2 - Síntesis de 3-[(metanosulfonyl)oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:



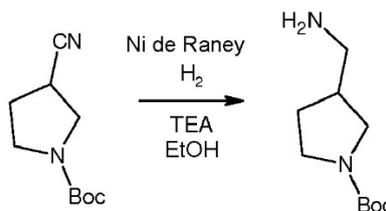
5 A una solución bajo agitación de 3-hidroxipirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 5.1 g, 27.2 mmoles) en DCM (75 ml), se le añadió TEA (5.9 ml, 42.7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (2.62 ml, 32.7 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto del título (7.15 g, rendimiento de 99%) en forma de una mezcla de isómeros, que progresó sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 5.30-5.27 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

10 Etapa 3 - Síntesis de 3-cianopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:



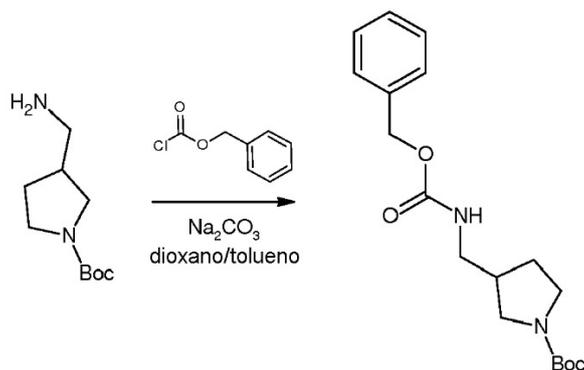
15 A una solución bajo agitación de 3-[(metanosulfonyl)oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 6.1 g, 23.0 mmoles) en DMF (40 ml), se le añadió NaCN (3.38 g, 69.0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 230-400, EtOAc al 25% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título (3.1 g, 15.8 mmoles, rendimiento de 69%, líquido incoloro) en forma de una mezcla de isómeros. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3.69-3.59 (m, 4H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

20 Etapa 4 - Síntesis de 3-(aminometil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:



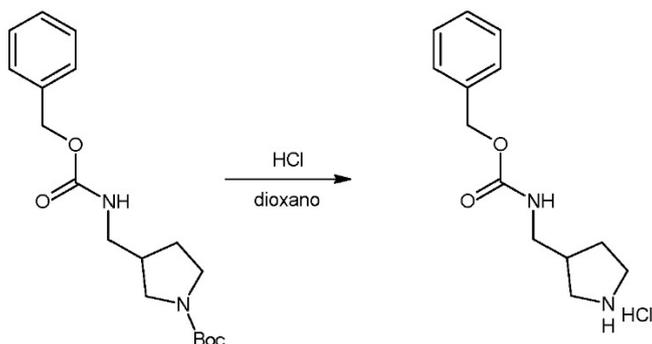
25 A una solución bajo agitación de 3-cianopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 3.1 g, 15.8 mmoles) y TEA (1.3 ml, 9.4 mmoles) en EtOH (90 ml), se le añadió níquel de Raney (2.04 g, 23.7 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo 30 psi de presión de hidrógeno, después se filtró a través de Celite y se lavó con etanol (50 ml). La solución se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título (2.6 g, rendimiento de 82%, líquido amarillo) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM (ELSD) m/z: 201.2 (M+H⁺). RMN ¹H (CDCl₃): δ 3.49-3.41 (m, 4H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

30 Etapa 5 - Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)metilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo:



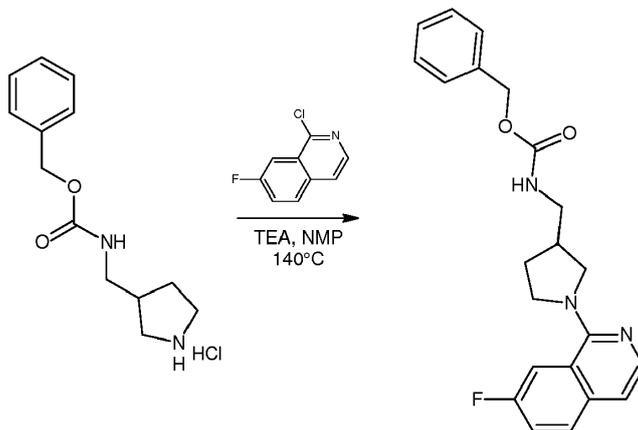
5 A una solución bajo agitación de 3-(aminometil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 2.5 g, 12.4 mmoles) en 1,4-dioxano (50 ml), se le añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (14 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y después se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (al 50% en tolueno, 5.5 ml, 16 mmoles). Tras agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 200-400, EtOAc al 12-15% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título (2.4 g, rendimiento de 57,5%, líquido incoloro) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM m/z: 235.1 (M+H⁺-Boc). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.87-4.85 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 6H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

15 Etapa 6 - Síntesis de hidrocloruro de [(pirrolidín-3-il)metil]carbamato de bencilo:



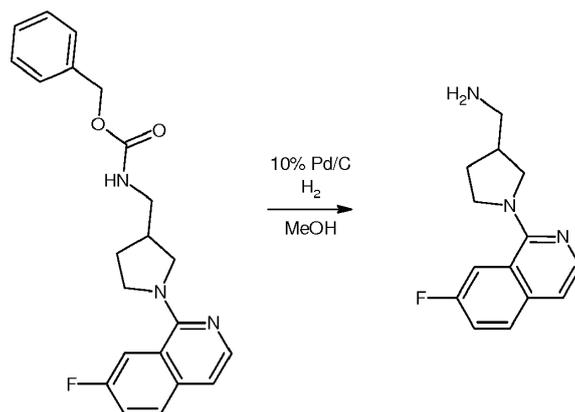
20 A una solución bajo agitación de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)metilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 2.4 g, 7.1 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml), se le añadió HCl (solución 4 N en 1,4-dioxano, 30 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se trató con éter de petróleo, se filtró y se secó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1.7 g, en bruto) en forma de una mezcla de isómeros, que avanzó sin ninguna purificación adicional. CL-EM m/z: 235.2 (M-H⁺).

25 Etapa 7 - Síntesis de {[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metil}carbamato de bencilo:



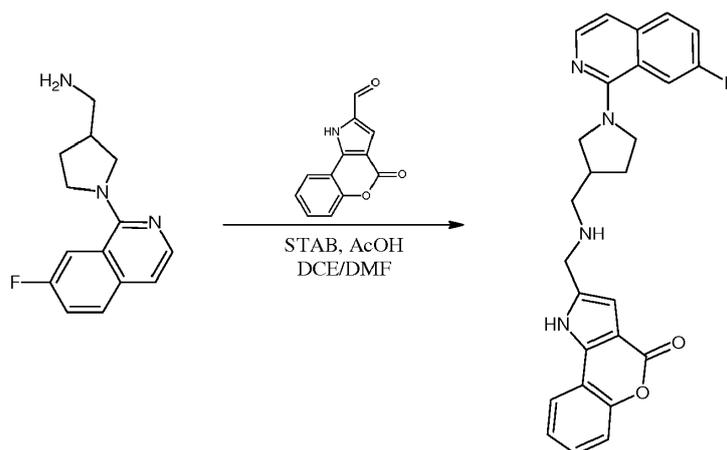
A una solución bajo agitación de hidrocloreto de [(pirrolidín-3-il)metil]carbamato de bencilo (mezcla de isómeros, 957 mg, 3.5 mmoles) en NMP (15 ml), se le añadió TEA (1.1 g, 11.0 mmoles). Tras agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió 1-cloro-7-fluoroisoquinolina (400 mg, 2.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 24 h, después se enfrió, se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (50 ml).
 5 La fase orgánica se lavó con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (20 ml); se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice: malla de 200-400, EtOAc al 30-40% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título (500 mg, rendimiento de 60%) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM m/z: 380.2 (M+H).

10 Etapa 8 - Síntesis de 1-[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metanamina:



A una solución bajo agitación de {[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metil}carbamato de bencilo ((mezcla de isómeros, 500 mg, 1.3 mmoles) en metanol (50 ml) se le añadió Pd/C al 10% (100 mg, 50% húmedo). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con metanol (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (310 mg, 1.3 mmoles, rendimiento de 97%) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM m/z: 246,1 (M+H).
 15
 20

Etapa 9 - Síntesis de los enantiómeros de 2-[[[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metil]amino]metil[[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuestos 180 y 181):



A una solución bajo agitación de 1-[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metanamina (mezcla de isómeros, 320 mg, 1.3 mmoles) y 4-oxo-1, 4-dihidrocromeno [4, 3-b] pirrol-2-carbaldehído (330 mg, 1.56 mmoles) en DCE (5 ml) y DMF (2 ml), se le añadió AcOH (0.1 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 h a 50°C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (553 mg, 2.6 mmoles). Tras agitar la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2x20 ml) y solución hipersalina (20 ml); se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice: 200-400, MeOH al 3-5% en DCM), proporcionando la mezcla isomérica de 2-[[[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metil]amino]metil[[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona. La mezcla se purificó mediante HPLC quiral, proporcionando los 2 enantiómeros.
 25
 30
 35

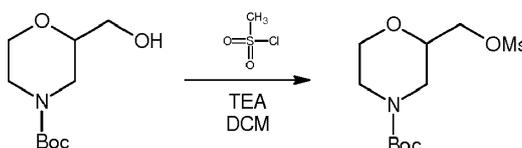
Compuesto 180 (estereoquímica no asignada): 29,2 mg, rendimiento de 5%. CL-EM m/z: 443,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.56 (brs, 1H), 8.06 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 5H), 3.58 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H).

Compuesto 181 (estereoquímica no asignada): 21,4 mg, rendimiento de 3,7%. CL-EM m/z: 443.1 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.46 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.82-3.71 (m, 5H), 3.59 (t, J = 9.08 Hz, 1H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.43- 2.32 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H).

Preparación de los compuestos 182 y 183

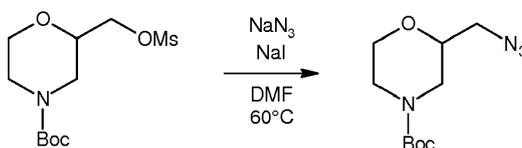
Se prepararon los compuestos 182 y 183 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 2-[[metanosulfonyl]oxi]metil]morfolín-4-carboxilato de terc-butilo:



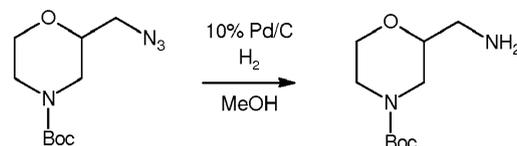
Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de 3-[[metanosulfonyl]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver los compuestos 180-181, etapa 2) utilizando 2-(hidroximetil)morfolín-4-carboxilato de terc-butilo (rendimiento de 92%). CL-EM (ELSD) m/z: 196.0 (M+H⁺-Boc). RMN ¹H (CDCl₃): δ 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Etapa 2 - Síntesis de 2-(azidometil)morfolín-4-carboxilato de terc-butilo:



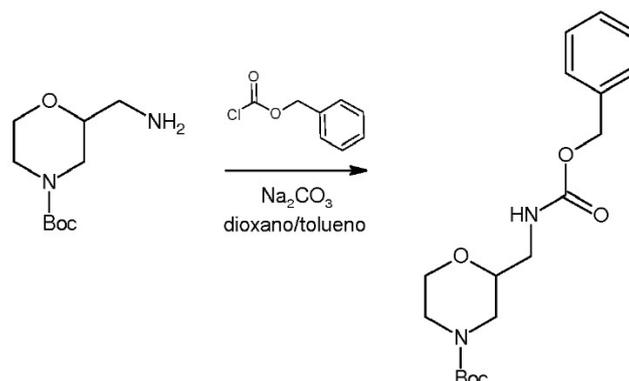
A una solución bajo agitación de 2-[[metanosulfonyl]oxi]metil]morfolín-4-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros, 2.5 g, 8.46 mmoles) en DMF (25 ml), se le añadió azida sódica (4.64 g, 42.3 mmoles) y yoduro sódico (253 mg, 1.6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 h; después, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice: 200-400, EtOAc al 20% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título (1,8 g, rendimiento de 87%) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM (ELSD) m/z: 143.2 (M+H-Boc). RMN ¹H (CDCl₃): δ 4.05-3.85 (m, 3H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.35-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3 - Síntesis de 2-(aminometil)morfolín-4-carboxilato de terc-butilo:



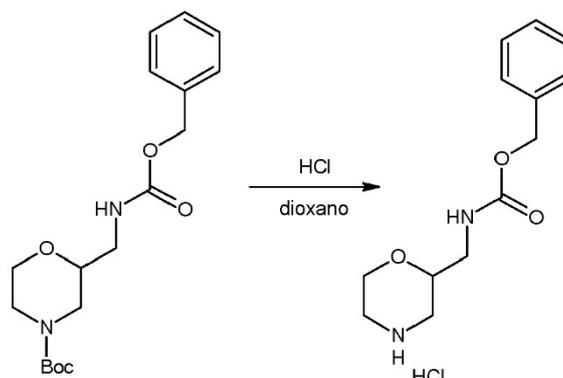
Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de 1-[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metanamina (ver los compuestos 180-181, etapa 8) utilizando 2-(azidometil)morfolín-4-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 93%). CL-EM (ELSD): m/z 217.3 (M+H).

Etapa 4 - Síntesis de 2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]metil]morfolín-4-carboxilato de terc-butilo:



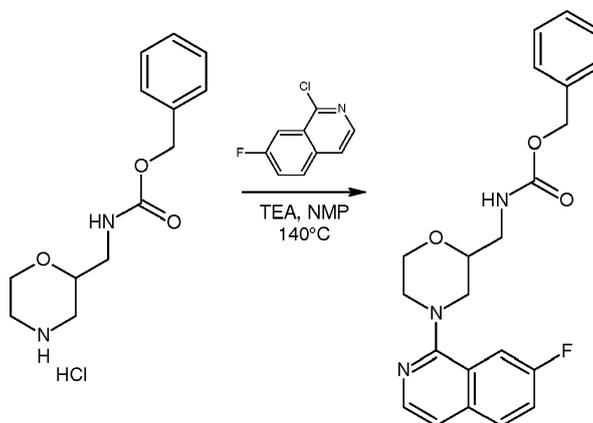
Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)metilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver los compuestos 180-181, etapa 5), utilizando 2-(aminometil)morfolín-4-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 54%). CL-EM m/z: 251.3 ($\text{M}+\text{H}^+$ -Boc); RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.39-7.33 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.18-2.88 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 5 - Síntesis de hidrocloreto de [(morfolín-2-il)metil]carbamato de bencilo:



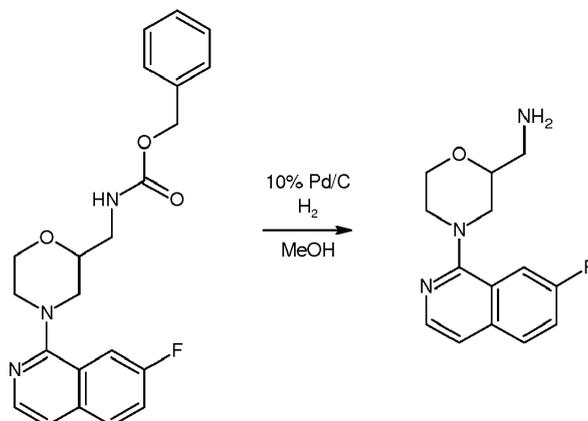
Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de hidrocloreto de [(pirrolidín-3-il)metil]carbamato de bencilo (ver los compuestos 180-181, etapa 6) utilizando 2-(((benciloxi)carbonil)amino)metilmorfolín-4-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 99%). CL-EM m/z: 251,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 6 - Síntesis de {[4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)morfolín-2-il]metil}carbamato de bencilo:

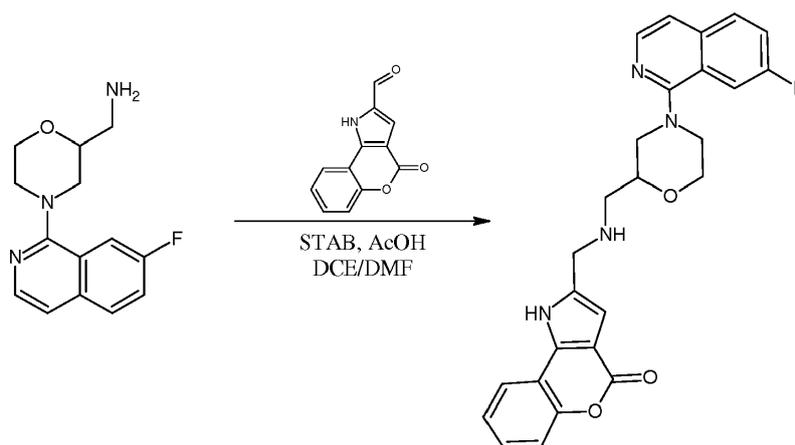


Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de {[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metil}carbamato de bencilo (ver los compuestos 180-181, etapa 7) utilizando hidrocloreto de [(morfolín-2-il)metil]carbamato de bencilo (rendimiento: 37%). CL-EM m/z: 396,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 7 - Síntesis de 1-[4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-2-il]metanamina:



- 5 Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento indicado para la síntesis de 1-[1-(7-fluoroisoquinolín-1-il)pirrolidín-3-il]metanamina (ver los compuestos 180-181, etapa 8) utilizando {[4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)morfolín-2-il]metil}carbamato de bencilo (rendimiento: 84%). CL-EM m/z: 262,1 (M+H⁺).
- 10 Etapa 8 - Síntesis de los enantiómeros de 2-[[[4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)morfolín-2-il]metil]amino)metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuestos 182 y 183):



- 15 Se prepararon los compuestos 182 y 183 según el procedimiento descrito para los compuestos 180 y 181 (etapa 9), utilizando la mezcla isomérica de 1-[4-(7-fluoroisoquinolín-1-il)morfolín-2-il]metanamina.

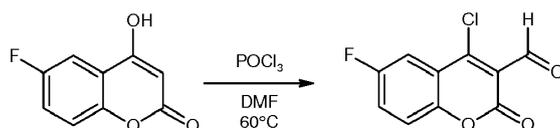
Compuesto 182 (estereoquímica no asignada): 9.9 mg, rendimiento de 2.6%. CL-EM m/z: 459,2 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.35 (brs, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 3.96-3.83 (m, 5H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.01 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 2H).

Compuesto 183 (estereoquímica no asignada): 12.9 mg, rendimiento de 3.3%. CL-EM m/z: 459,2 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.50 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 5H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.51 (m, 3H).

Preparación de compuesto 193

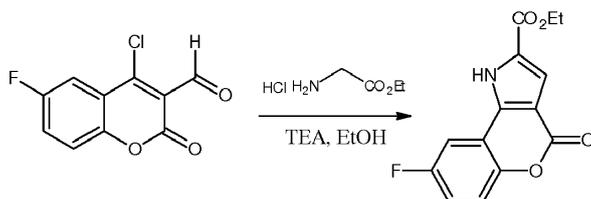
- 30 Se preparó el compuesto 193 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-3-carbaldehído:



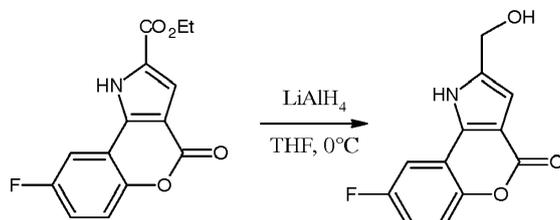
Se añadió POCl_3 (25.8 ml) a DMF (40 ml) de una vez a 0°C . La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 0.5 h; después, se añadió una solución de 6-fluoro-4-hidroxicoumarina (10 g, 55.5 mmoles) en DMF (30 ml) a 50°C . La mezcla se calentó adicionalmente a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se trató con tolueno (2x50 ml) y se evaporó. Se añadió DCM (400 ml); la mezcla resultante se vertió sobre hielo y se agitó durante 10 min, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C . Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó al vacío, obteniendo 12.5 g del producto en bruto. El producto intermedio del título se hizo avanzar a la etapa siguiente sin purificación y caracterización adicionales.

Etapas 2 - Síntesis de 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carboxilato de etilo:



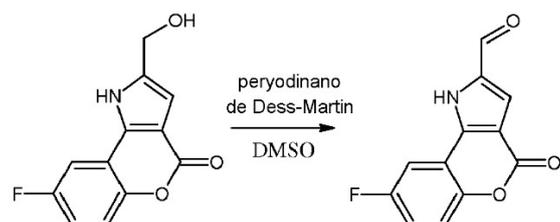
Se suspendió 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbaldehído (12.5 g, material en bruto) e hidrocloreto de éster de glicina (8.1 g, 58.3 mmoles) en etanol absoluto (120 ml). Se añadió TEA (3 eq.) a 0°C ; después, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a 80°C durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en DCM (400 ml) y se lavó con sol. sat. de NaHCO_3 (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El material en bruto se trató con EtOH (10 ml), obteniendo el compuesto del título (7.9 g, 28.7 mmoles, rendimiento de 51% en dos etapas). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 276.0

Etapas 3 - Síntesis de 8-fluoro-2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona:



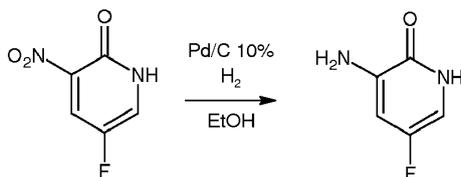
Se disolvió 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carboxilato (7.9 g, 28.7 mmoles) en THF seco (240 ml). La solución se enfrió a -10°C ; después se añadió lentamente LiAlH_4 (solución 1 M en THF, 38.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas; después, se desactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Se separaron las sales inorgánicas mediante filtración y se evaporaron los solventes, recuperando el producto del título (3.2 g, 13.7 mmoles, rendimiento de 48%), que se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 234.1

Etapas 4 - Síntesis de 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído:



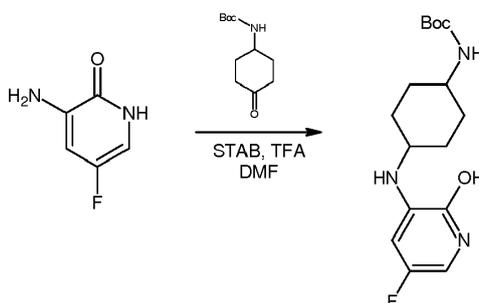
A una solución de 8-fluoro-2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (1.2 g, 5.15 mmoles) en DMSO (12 ml), se le añadió peryodinato de Dess-Martin (2.4 g, 5.66 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 30 min; después, se añadió una solución acuosa sat. de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% 1:1. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se trató con MeCN (4 ml) y éter dietílico (10 ml), obteniendo el producto intermedio del título (1.1 g, 4.76 mmoles, rendimiento de 92%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 232.1

Etapa 5 - Síntesis de 3-amino-5-fluoropiridín-2(1H)-ona:



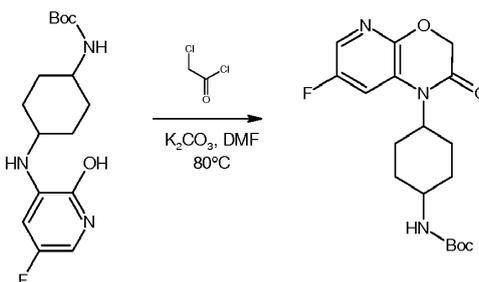
5 Se disolvió 5-fluoro-3-nitropiridín-2-ol (10 g, 63.3 mmoles) en etanol (300 ml), se añadió Pd al 10%/C (1.8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 2 h. Se separó el Pd/C mediante filtración y se evaporó el solvente al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (7.5 g, 58.5 mmoles, Y=92%). CL-EM (M-H⁺) = 129.0

10 Etapa 6 - Síntesis de {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:



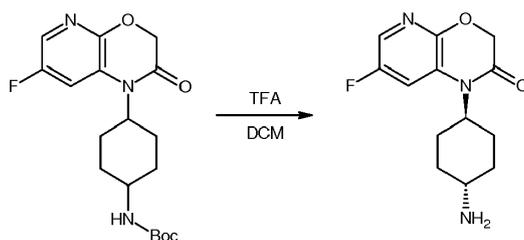
15 Se disolvió 3-amino-5-fluoropiridín-2(1 H)-ona (3.7 g, 28.9 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (8 g, 37.6 mmoles) en DMF (213 ml). Se añadió TFA (18.4 ml, 240 mmoles) gota a gota, seguido de triacetoxiborohidruro sódico (9.19 g, 43.4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y después se la reacción se desactivó con sol. sat. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SNAP C-18 400 g, de 100% agua + ácido fórmico al 0.1% a 50:50 agua+ácido fórmico al 0.1%/acetonitrilo+ácido fórmico al 0.1%), proporcionando el compuesto del título en forma de una sal formiato. Dicho material se disolvió en acetato de etilo y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando la base libre de compuesto diana en forma de mezcla de isómeros (5.8 g, 17.8 mmoles, rendimiento de 60%). CL-EM (M-H⁺) = 326.3

25 Etapa 7 - Síntesis de [4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



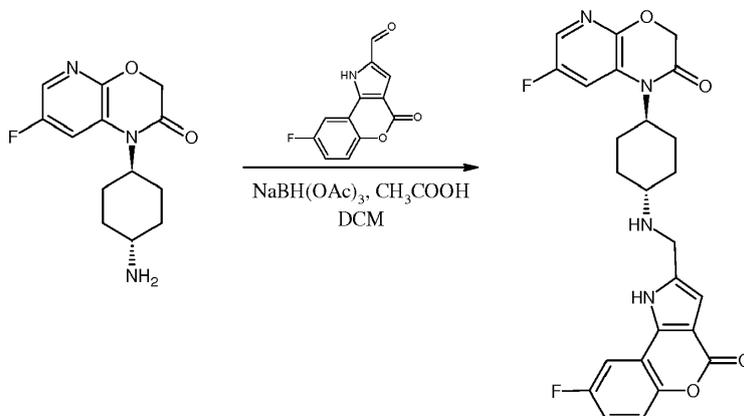
30 A una suspensión de {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (5.8 g, 17.8 mmoles) y carbonato potásico (9.9 g, 71.3 mmoles) en DMF (110 ml) se le añadió cloruro de cloroacetilo (3.1 ml, 39.2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min; después, se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0°C; después, se añadió sol. sat. de NaHCO₃ (50 ml) seguido de acetato de etilo (200 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (de 100% de cy a cy/acetato de etilo 50:50), obteniendo el compuesto del título (3.79 g, 10.4 mmoles, rendimiento de 58%) en forma de una mezcla de isómeros. CL-EM (M-H⁺) = 366.4

Etapa 8 - Síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona:



Se disolvió [4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (3.79 g, 10.4 mmoles) en DCM (70 ml), se añadió TFA (10 ml) a 0°C; después, la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se evaporó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante columna de SCX y después mediante purificación por HPLC preparativa bajo condiciones básicas (solución acuosa de amonio al 0.1% v/v/acetonitrilo), proporcionando el diastereoisómero trans (1.15 g, 4.3 mmoles, rendimiento de 41%). CL-EM (M-H⁺) = 266.0

Etapa 9 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 193):

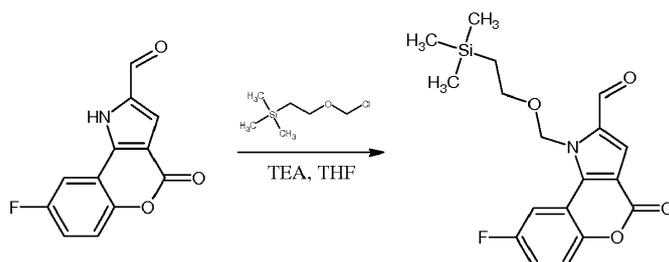


Se suspendió 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (158 mg, 0.41 mmoles) y 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (100 mg, 0.37 mmoles) en diclorometano seco (20 ml). Se añadieron 2 gotas de ácido acético. La mezcla se agitó durante 2 horas; después, se añadió NaBH(OAc)₃ (195 mg, 0.925 mmoles) de una vez. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h; después, se repartió entre DCM (50 ml) y una sol. sat. de NaHCO₃ (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó en columna de SCX; la base libre resultante se disolvió en DCM/MeOH (20:1, 12 ml); la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió Hcl (solución 1 M en éter dietílico). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se evaporó el solvente al vacío y se trató el sólido con éter dietílico y se secó, proporcionando 170 mg (0.29 mmoles, rendimiento de 78%) del producto del título. CL-EM (M-H⁺) = 481.3 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 1.86 (d, J=10.74 Hz, 2 H), 2.26 (d, J=11.51 Hz, 2 H), 2.34 - 2.47 (m, 2 H), 3.24 (br. s., 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 4.72 (s, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.37 (td, J=8.77, 2.96 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.10, 4.60 Hz, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 7.97 (dd, J=9.92, 2.47 Hz, 1 H), 9.33 (br. s., 2 H), 13.40 (br. s., 1 H).

Preparación de compuesto 194

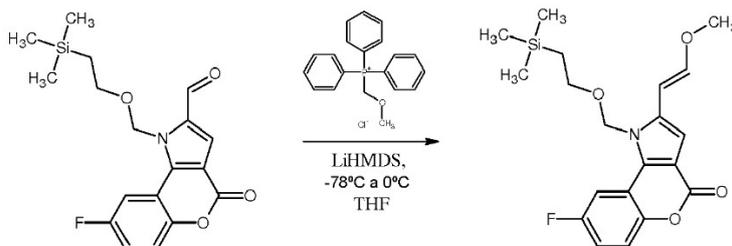
Se preparó el compuesto 194 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 8-fluoro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído:



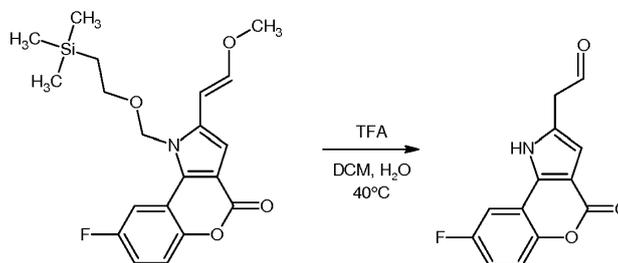
Se disolvió 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (ver el compuesto 193, 3.5 g, 15.2 mmoles) en THF seco (120 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió TEA (4.2 ml, 30.3 mmoles) y SEM-Cl (32 ml, 18.2 mmoles). Tras agitar durante 45 min a la misma temperatura, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a 0°C, seguido de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó con sol. sat. de NH₄Cl y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de Si SNAP 100, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 95:5 a 7:3. El residuo resultante se trató con éter dietílico y se filtró, proporcionando el compuesto del título (860 mg, 2.4 mmoles, rendimiento de 16%). CL-EM (M-H⁺) = 362.3

Etapa 2 - Síntesis de 8-fluoro-2-[(E)-2-metoxietenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona:



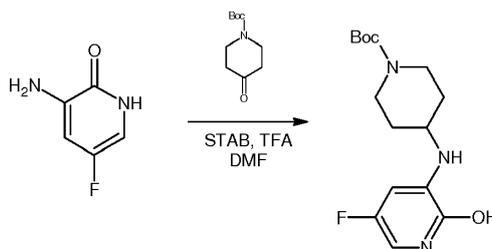
Una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1.2 g, 3.6 mmoles) en THF (20 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió LiHMDS (solución 1 M en THF, 3.6 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta 0°C. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se añadió gota a gota una solución de 8-fluoro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (645 mg, 1.8 mmoles) en THF (10 ml). Tras agitar durante 2 horas a -78°C, se añadió sol. sat. de NH₄Cl; la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de Si, eluyendo con cy/acetato de etilo 7:3, obteniendo el producto intermedio del título (600 mg, 1.5 mmoles, rendimiento de 83%) en forma de una mezcla de isómeros cis/trans. CL-EM (M-H⁺) = 390.4

Etapa 3 - Síntesis de (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído:



Se añadió TFA (1.5 ml) a una solución de 8-fluoro-2-[(E)-2-metoxietenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (100 mg, 0.26 mmoles) en DCM (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas y después se diluyó con tolueno (60 ml) y se evaporó al vacío, proporcionando el producto intermedio del título, que se hizo avanzar sin purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 246.3

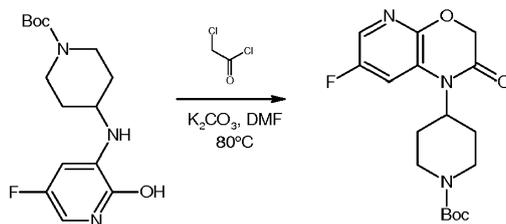
Etapa 4 - Síntesis de 4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 6) utilizando 4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento de 51%). CL-EM (M-H⁺) = 312.3

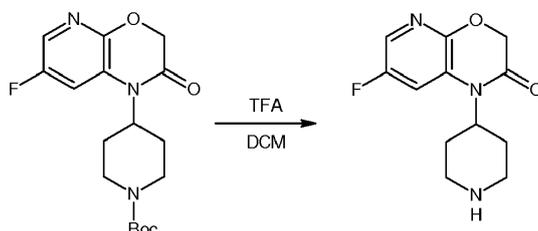
Etapa 5 - Síntesis del 4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-

butilo:



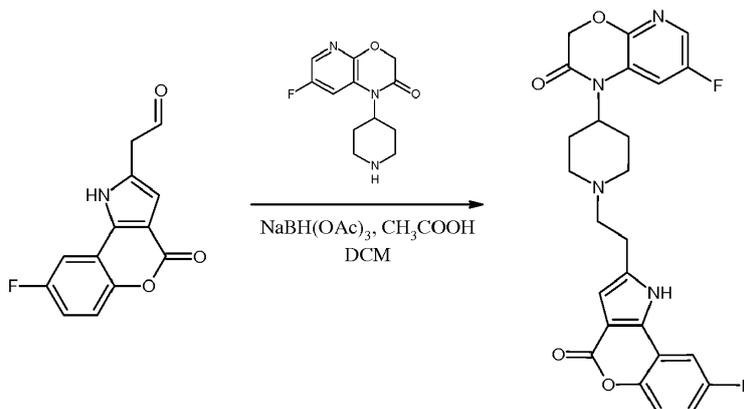
5 La síntesis se llevó a cabo según el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio [4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 7), utilizando 4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 46%). CL-EM (M-H⁺) = 352.3

10 Etapa 6 - Síntesis de 7-fluoro-1-(piperidín-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona:



15 La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando 4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 87%). CL-EM (M-H⁺) = 252.3

20 Etapa 7 - Síntesis de 8-fluoro-2-({2-[4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-il]etil}[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 194):



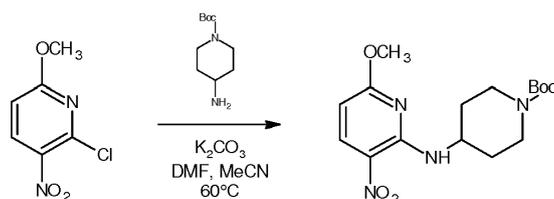
25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído y 7-fluoro-1-(piperidín-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (rendimiento: 39%). CL-EM (M-H⁺) = 481.3 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.70 (d, J=9.74 Hz, 2 H), 2.18 (t, J=11.40 Hz, 2 H), 2.44 - 2.61 (m, 2 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.90 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 3.02 (d, J=11.39 Hz, 2 H), 3.95 - 4.08 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 7.29 (td, J=8.71, 3.02 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=8.70, 4.53 Hz, 1 H), 7.75 - 7.93 (m, 3 H), 12.39 (br. s., 1 H).

Preparación de compuesto 197

Se preparó el compuesto 197 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

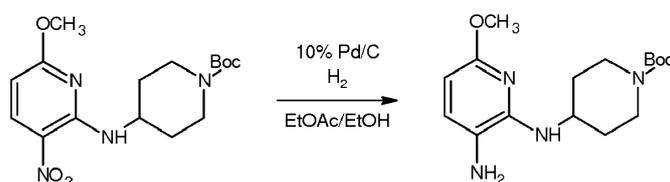
35

Etapa 1 - Síntesis de 4-[(6-metoxi-3-nitropiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



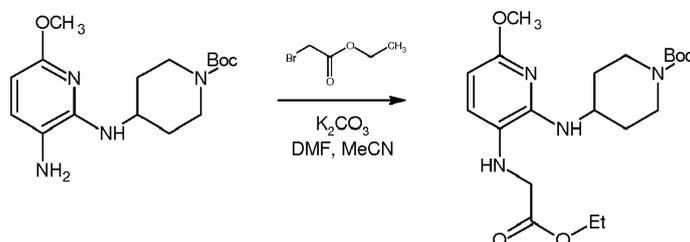
Una mezcla del 4-aminopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.34 g, 11.7 mmoles), 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (3 g, 10.6 mmoles) y K_2CO_3 (1.47 g, 10.6 mmoles) en MeCN (60 ml) y DMF (15 ml) se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico/agua 1:1; la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice), proporcionando el compuesto del título (2.3 g, 6.5 mmoles, rendimiento de 61%). CL-EM ($M-H^+$) = 353.3.

Etapa 2 - Síntesis de 4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



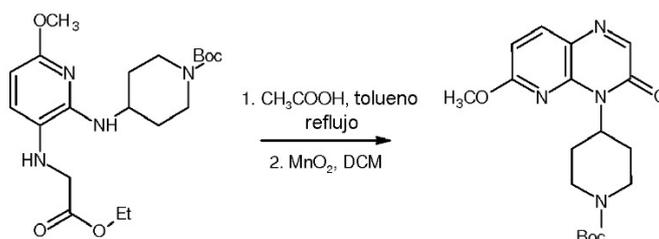
Se disolvió 4-[(6-metoxi-3-nitropiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 6.5 mmoles) en acetato de etilo/etanol 1:1 (60 ml), se añadió Pd/C (al 10% en peso, 0.2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 24 h. Se eliminó el Pd/C mediante filtración y el solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de Si, eluyendo con cy a cy/acetato de etilo 1:1, obteniendo el producto del título (1.2 g, 3.7 mmoles, rendimiento de 57%). CL-EM ($M-H^+$) = 323.4.

Etapa 3 - Síntesis de 4-[(3-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



Se disolvió 4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 3.7 mmoles) en DMF/MeCN 1:2 (30 ml), se añadió carbonato potásico (513 mg, 3.7 mmoles) seguido de bromoacetato de etilo (0.43 mL, 3.8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; después, se añadió acetato de etilo seguido de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de Si, eluyendo con cy a cy/acetato de etilo 7:3, obteniendo el producto intermedio del título (1.4 g, 3.4 mmoles, rendimiento de 92%). CL-EM ($M-H^+$) = 409.5.

Etapa 4 - Síntesis de 4-(6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazín-4(1H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:

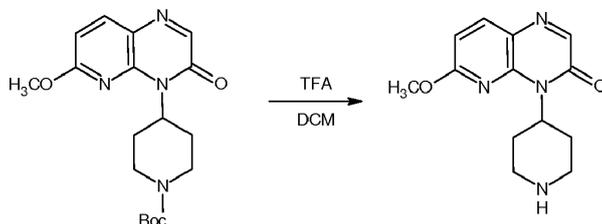


Una solución de 4-[(3-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.2 mmoles) y ácido acético cat. (0.1 ml) en tolueno (25 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con MnO_2 (2 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el sólido y el solvente se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó

mediante columna de Si, eluyendo con cy a cy/acetato de etilo 8:2, obteniendo el producto intermedio del título (137 mg, 0.38 mmoles, rendimiento de 32%). LC-MS (M-Na⁺) = 383.3.

Etapa 5 - Síntesis de 6-metoxi-4-(piperidín-4-il)pirido[2,3-b]pirazín-3(4H)-ona:

5

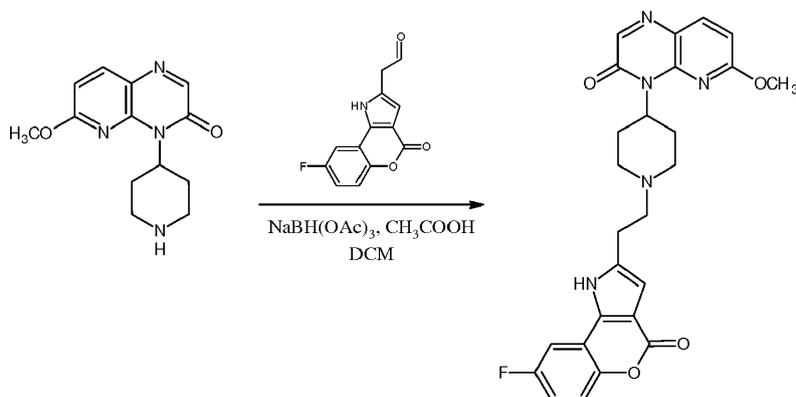


La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1- (trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando 4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 98%). CL-EM (M-H⁺) = 261.3.

10

Etapa 6 - Síntesis de 8-fluoro-2-{2-[4-(6-metoxi-3-oxopirido[2,3-b]pirazín-4(3H)-il)piperidín-1-il]etil}[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona:

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído y 6-metoxi-4-(piperidín-4-il)pirido[2,3-b]pirazín-3(4H)-ona (rendimiento: 11%). CL-EM (M-H⁺) = 490.5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (d, J=10.43 Hz, 2 H), 2.13 (t, J=11.05 Hz, 2 H), 2.66 - 2.77 (m, 2 H), 2.85 - 3.01 (m, 4 H), 3.12 (d, J=11.39 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 5.25 (br. s., 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.84 (d, J=8.64 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.71, 3.02 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=9.06, 4.53 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.92, 3.02 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.64 Hz, 1 H), 12.40 (br. s., 1 H).

20

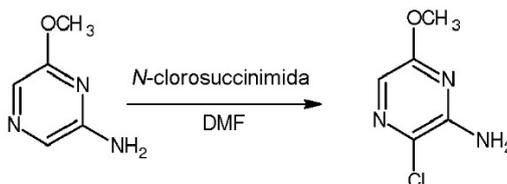
25

Preparación de compuesto 200

Se preparó el compuesto 200 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

30

Etapa 1 - Síntesis de 3-cloro-6-metoxipirazín-2-amina:



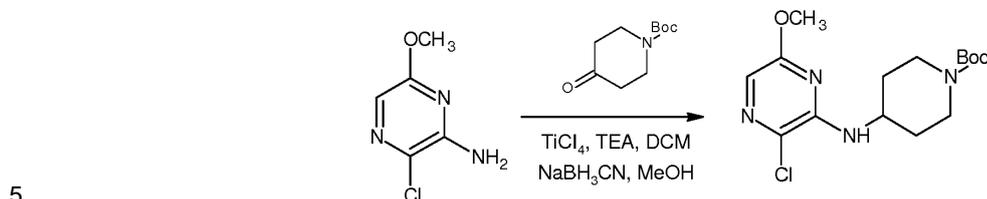
35

A una solución de 6-metoxipirazín-2-amina (3 g, 24 mmoles) en DMF seco (35 ml), se le añadió N-clorosuccinimida (3.2 g, 24 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y después se vertió en hielo y solución hipersalina (130 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x120 ml); la fase orgánica se lavó con solución al 5% de LiCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante SNAP-340-NH (ciclohexano/acetato de etilo de 95:5 hasta 8:2) y mediante SNAP100-Si-OH (eluyendo con DCM), proporcionando el producto intermedio del título (1.98 g, 12.5 mmoles, rendimiento de

40

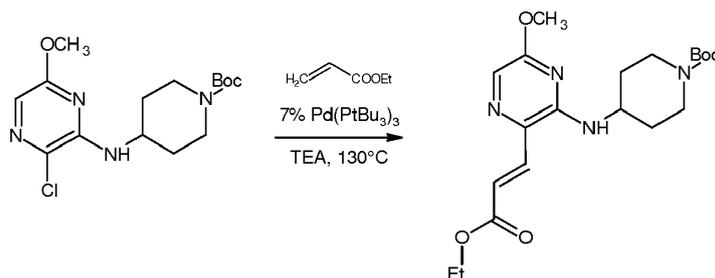
52%). CL-EM (M-H⁺) = 160.1

Etapa 2 - Síntesis de 4-[(3-cloro-6-metoxipirazín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



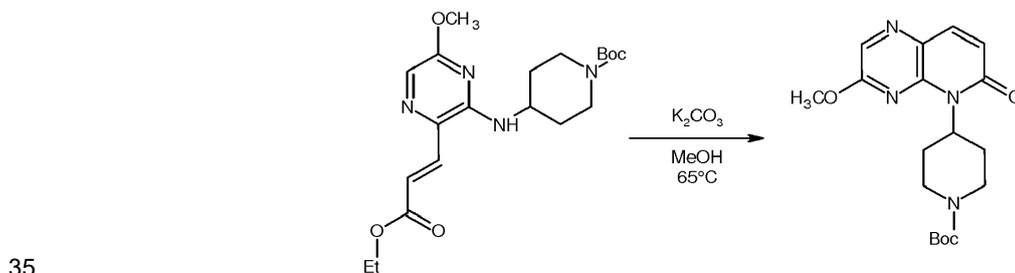
10 Una solución de cloruro de titanio (IV) (1 M en diclorometano, 5.8 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una solución bajo agitación de 3-cloro-6-metoxipirazín-2-amina (1.85 g, 11.6 mmoles), 4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.55 g, 12.8 mmoles) y trietilamina (4.85 ml, 34.8 mmoles) en diclorometano seco (58 ml). La mezcla de reacción se dejó que se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla resultante a continuación se le añadió una solución de cianoborohidruro sódico (2.18 g, 34.8 mmoles) en MeOH (23 ml) a temperatura ambiente. Tras 4 horas, la mezcla de reacción se desactivó con una solución 3 M de NaOH (180 ml). A continuación, se añadió EtOAc (600 ml) y la mezcla se filtró por una almohadilla de Celite (10 cm de diámetro, 3 cm de altura). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (cartucho SNAP de 100 g Biotage KP-Sil, eluyente de DCM al 100% a DCM/MeOH 95:5), proporcionando el compuesto del título (1 g, 2.9 mmoles, rendimiento de 25%). CL-EM (M-H⁺) = 343.4

20 Etapa 3 - Síntesis de 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il)amino}piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



25 Se suspendió en trietilamina (5.0 ml) 4-[(3-cloro-6-metoxipirazín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.764 g, 2.23 mmoles), Pd(PtBu₃)₃ (0.08 g, 0.156 mmoles, 7% molar) y acrilato de etilo (0.29 ml, 2.67 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 90 min a 130°C y después se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna en SiO₂ (ciclohexano/EtOAc de 9:1 a 1:1), proporcionando el compuesto del título (448 mg, 1.1 mmoles, rendimiento de 49%). CL-EM (M-H⁺) = 407.5

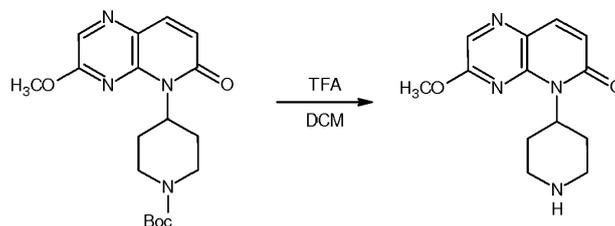
Etapa 4 - Síntesis de 4-(3-metoxi-6-oxopirido[2,3-b]pirazín-5(6H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



40 Se disolvió el producto intermedio 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il)amino}piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.34 g, 0.85 mmoles) en MeOH (17 ml), se añadió carbonato potásico (234 mg, 1.69 mmoles) y la mezcla se agitó a 65°C durante 24 h. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente al vacío, proporcionando un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna (a partir de ciclohexano/EtOAc 7:3 hasta EtOAc),

proporcionando el compuesto del título (177 mg, 0.49 mmoles, rendimiento de 58%). CL-EM (M-H⁺) = 361.4

Etapa 5 - Síntesis de 3-metoxi-5-(piperidín-4-il)pirido[2,3-b]pirazín-6(5H)-ona:

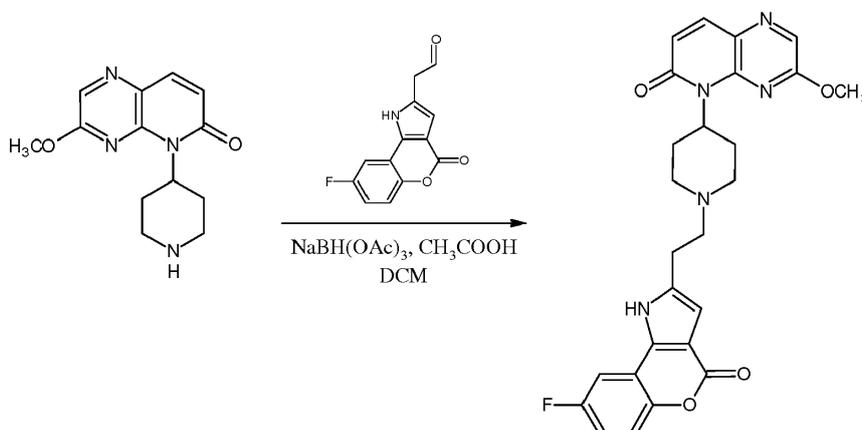


5

La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8) utilizando 4-(3-metoxi-6-oxopirido[2,3-b]pirazín-5(6H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento de 92%). CL-EM (M-H⁺) = 261.3

10

Etapa 6 - Síntesis de 8-fluoro-2-{2-[4-(6-metoxi-3-oxopirido[2,3-b]pirazín-4(3H)-il)piperidín-1-il]etil}[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 200):



15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído y 3-metoxi-4-(piperidín-4-il)pirido[2,3-b]pirazín-6(5H)-ona (rendimiento: 12%). CL-EM (M-H⁺) = 490.4 RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2.08 (d, J=13.69 Hz, 2 H), 3.32 - 3.43 (m, 6 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.87 (d, J=10.76 Hz, 2 H), 4.18 (s, 3 H), 5.87 (br. s., 1 H), 6.64 - 6.78 (m, 2 H), 7.24 (td, J=8.56, 2.93 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9.29, 4.40 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=8.31, 2.93 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H).

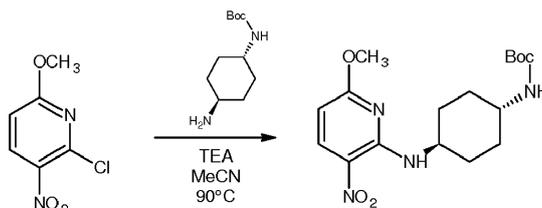
20

25 Preparación de compuesto 201

Se preparó el compuesto 201 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

30 Etapa 1 - Síntesis de {trans-4-[(6-metoxi-3-nitropiridín-2-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:

30



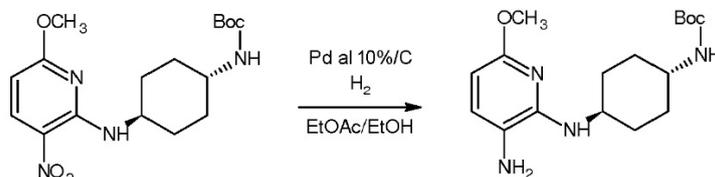
A una solución de (trans-4-aminociclohexil)carbomato de terc-butilo (1.7 g, 8 mmoles) y TEA (1.1 ml, 8 mmoles) en acetonitrilo (53 ml) se le añadió 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (1.5 g, 7.95 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, después se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con 50 ml de acetato de etilo caliente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con sol. sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando el compuesto del título (1.5 g, 6.7 mmoles,

35

rendimiento de 84%). CL-EM (M-H⁺) = 367.4

Etapa 2 - Síntesis de {trans-4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:

5

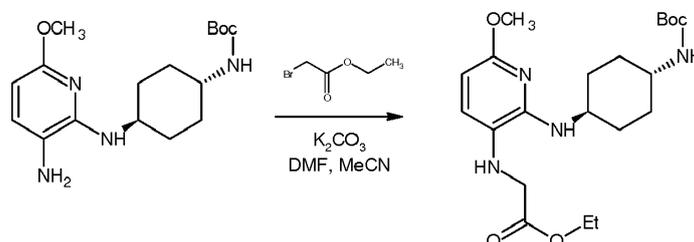


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 2) utilizando {trans-4-[(6-metoxi-3-nitropiridín-2-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (rendimiento de 94%). CL-EM (M-H⁺) = 337.4

Etapa 3 - Síntesis de *N*-[2-({trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)amino)-6-metoxipiridín-3-il]glicinato de etilo:

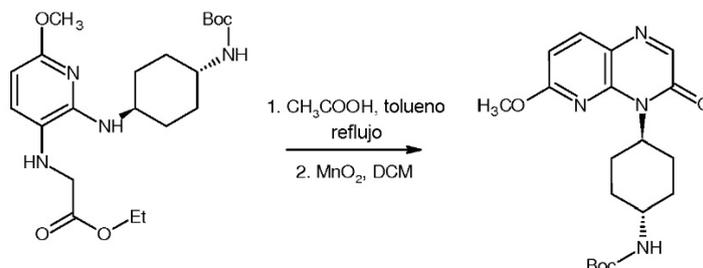
15



20

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(3-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 3) utilizando {trans-4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (rendimiento de 62%). CL-EM (M-H⁺) = 423.5

Etapa 4 - Síntesis de [trans-4-(6-metoxi-3-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-4(3H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:

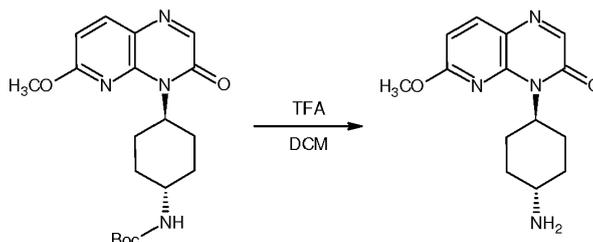


25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-(6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidropirido[2,3-*b*]pirazín-4(1H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 4), utilizando *N*-[2-({trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)amino)-6-metoxipiridín-3-il]glicinato de etilo (rendimiento de 51%). LC-MS (M-Na⁺) = 397.5

30

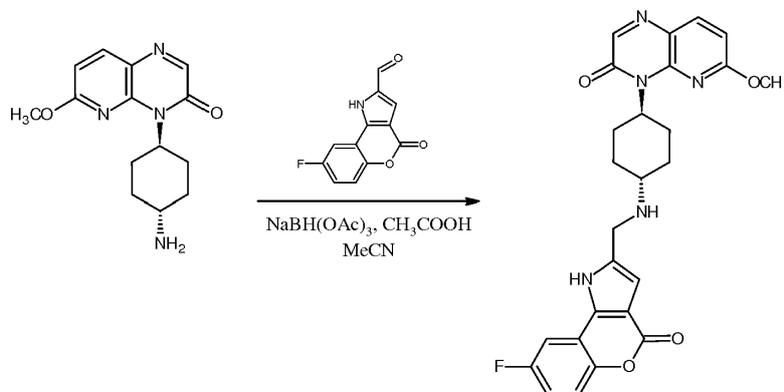
Etapa 5 - Síntesis de 4-(trans-4-aminociclohexil)-6-metoxipirido[2,3-*b*]pirazín-3(4H)-ona:



35

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [trans-4-(6-metoxi-3-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-4(3H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 87%). LC-MS (M-Na⁺) = 275.3

Etapa 6 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(6-metoxi-3-oxopirido[2,3-b]pirazín-4(3H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (sal formiato, compuesto 201):



5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído y -6-metoxi-4-(piperidín-4-il)pirido[2,3-b]pirazín-3(4H)-ona (rendimiento: 17%). CL-EM (M-H⁺) = 490.3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 1.67 (d, J=10.27 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=11.98 Hz, 2 H), 2.41 - 2.56 (m, 1 H), 2.72 (br. s., 2 H), 3.83 - 3.96 (m, 5 H), 4.96 - 5.49 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.83 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.80, 2.93 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=9.05, 4.65 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.05, 2.93 Hz, 1 H), 8.00 - 8.07 (m, 1 H), 8.10 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 12.61 (br. s, 2 H).

10

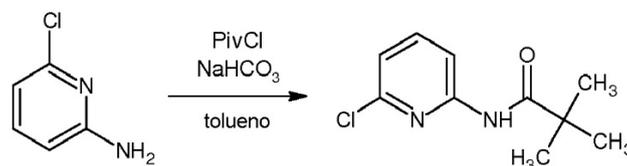
15

Preparación de compuesto 202

Se preparó el compuesto 202 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

20

Etapa 1 - Síntesis de *N*-(6-cloropiridín-2-il)-2,2-dimetilpropanamida:

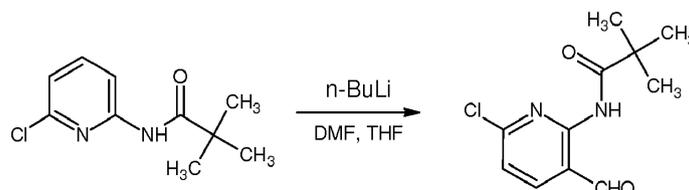


25

A una solución de 2-amino-6-cloropiridina (10.7 g, 83.5 mmoles) en tolueno (103 ml), se le añadió NaHCO₃ (14 g, 167 mmoles) y cloruro de pivaloilo (15.4 mL, 125.2 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas; después, se filtró la suspensión y el sólido se lavó con DCM. Se concentraron los filtrados al vacío, después se añadió heptano (22 ml) y la mezcla resultante se concentró. Se filtró el sólido, se lavó con heptano (15 ml) y se secó al vacío, proporcionando el producto intermedio del título (15.4 g, 72.4 mmoles, rendimiento de 87%). CL-EM (M-H⁺) = 213.2.

30

Etapa 2 - Síntesis de *N*-(6-cloro-3-formilpiridín-2-il)-2,2-dimetilpropanamida:

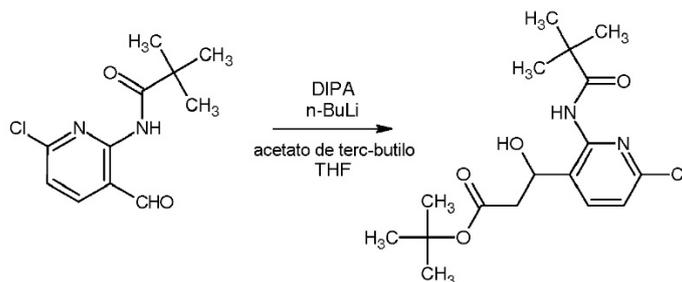


35

A una solución de *N*-(6-cloropiridín-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (10.6 g, 50 mmoles) en THF (100 ml) se le añadió *n*-butil-litio (solución 2.5 M en hexano, 50 ml, 125 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 3 h. Después de la adición de DMF (4 ml), se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y después se desactivó con HCl 0.5 M. Se añadió acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con agua, sol. sat. de K₂CO₃ y con solución hipersalina. El material en bruto se purificó mediante columna de Si, eluyendo con *cy* a *cy*/acetato de etilo 7:3, obteniendo el producto del título (6.7 g, 27.8 mmoles, rendimiento de 56%). CL-EM (M-H⁺) = 241.3

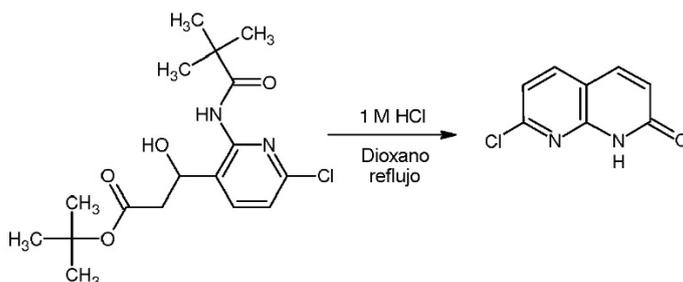
40

Etapa 3 - Síntesis de 3-[6-cloro-2-(2,2-dimetilpropanamido)piridín-3-il]-3-hidroxiopropanoato de terc-butilo:



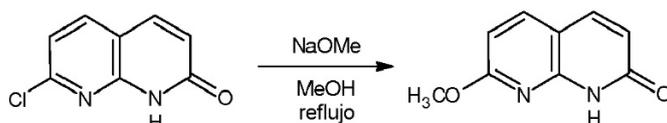
5 Un matraz secado en un horno se cargó con THF (80 ml) y diisopropilamina (8.2 ml, 58.4 mmoles). La solución se enfrió a -78°C ; después se añadió n-butil-litio (solución 2.5 M en hexano, 23.3 ml, 58.3 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió una solución de acetato de terc-butilo (7.8 ml, 58.3 mmoles) en THF (2 ml). Tras agitar a -78°C durante 20 min, se añadió una solución de N-(6-cloro-3-formilpiridín-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (6.7 g, 27.8 mmoles en THF (5 ml)). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y después se vertió en sol. sat. de NH_4Cl . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío, obteniendo el compuesto del título (9.4 g, 26.4 mmoles, rendimiento de 95%). CL-EM (M-H^+) = 357.3

Etapa 4 - Síntesis de 7-cloro-1,8-naftiridín-2(1 H)-ona:



15 Se disolvió el producto intermedio 3-[6-cloro-2-(2,2-dimetilpropanamido)piridín-3-il]-3-hidroxiopropanoato de terc-butilo (4 g, 11 mmoles) en HCl 1 M/dioxano 1:1 (50 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió hielo a la mezcla y se filtró el sólido resultante y se secó, proporcionando el producto del título (1.7 g, 9.4 mmoles, rendimiento de 86%), que se utilizó sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H^+) = 181.1

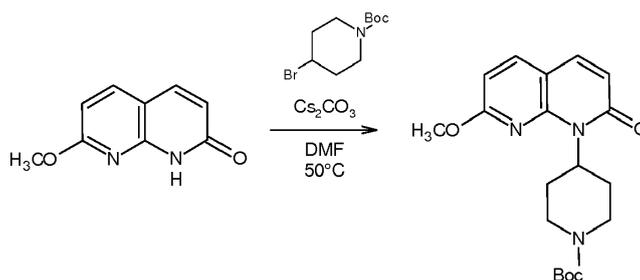
Etapa 5 - Síntesis de 7-metoxi-1,8-naftiridín-2(1H)-ona:



25 A una suspensión de 7-cloro-1,8-naftiridín-2(1H)-ona (700 mg, 3.9 mmoles) en MeOH (15 ml), se le añadió NaOMe (solución al 25% en MeOH, 20 ml). La solución resultante se agitó bajo reflujo durante 15 h y después se eliminó el solvente al vacío. Se añadió agua (100 ml) y EtOAc (80 ml); se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (8x80 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (630 mg, 3.6 mmoles, rendimiento de 92%). CL-EM (M-H^+) = 177.2

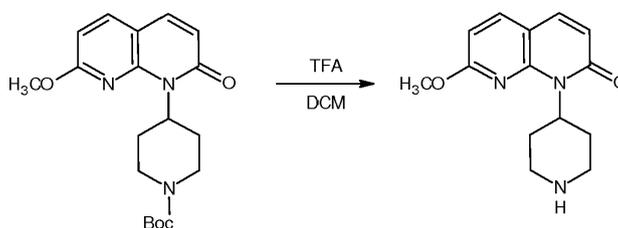
Etapa 6 - Síntesis de 4-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridín-1(2H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:

35



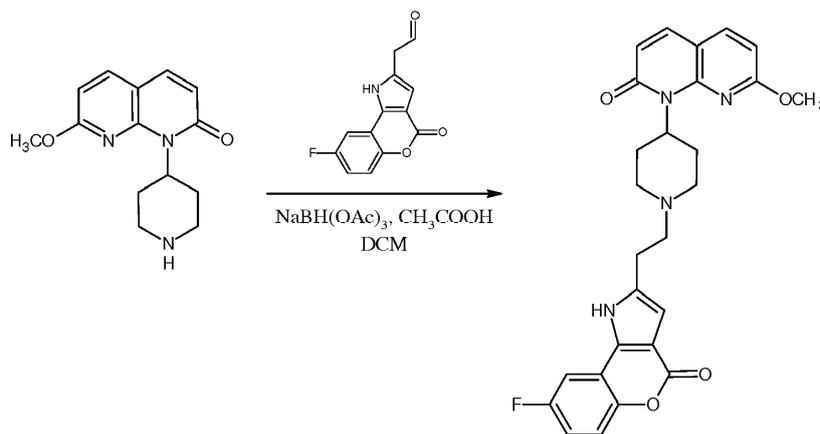
- 5 Se añadió secuencialmente Cs_2CO_3 (828 mg, 2.6 mmoles) y 4-bromopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1.35 g, 5.1 mmoles) a una solución de 7-metoxi-1,8-naftiridín-2(1H)-ona (150 mg, 0.85 mmoles) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y después se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 50:50), proporcionando el producto del título (70 mg, 0.2 mmoles, rendimiento de 22%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 360.4

- 10 Etapa 7 - Síntesis de 7-metoxi-1-(piperidín-4-il)-1,8-naftiridín-2(1H)-ona:



- 15 Se preparó el producto intermedio del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando 4-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridín-1(2H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento de 72%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 260.3

- 20 Etapa 8 - Síntesis de 8-fluoro-2-([4-(7-metoxi-2-oxo-1,8-naftiridín-1(2H)-il)piperidín-1-il]etil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 202):

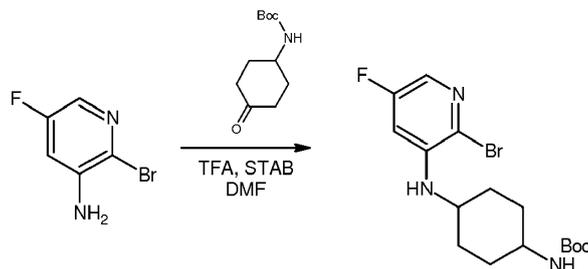


- 25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-([trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando (8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)acetaldehído y 7-metoxi-1-(piperidín-4-il)-1,8-naftiridín-2(1H)-ona (rendimiento de 11%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 489.3. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 6 H), 3.55 - 3.63 (m, 2 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.50 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.75 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.22 (td, J=8.71, 2.93 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=9.10, 4.40 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=8.61, 2.93 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.61 Hz, 1 H).

Preparación de los compuestos 204 y 205

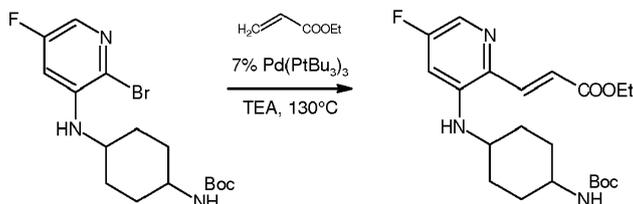
- 35 Se prepararon los compuestos 204 y 205 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de {4-[(2-bromo-5-fluoropiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:



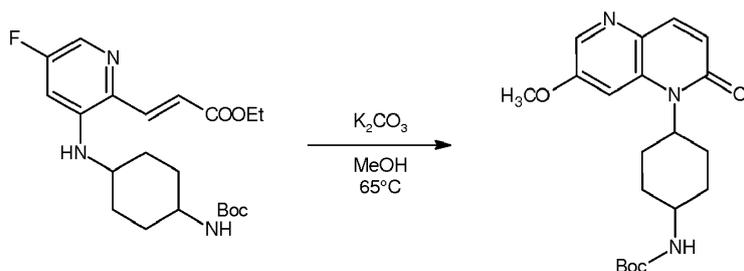
5 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 6), utilizando 2-bromo-5-fluoropiridín-3-amina (rendimiento de 98%). CL-EM (M-H⁺) = 388.2

10 Etapa 2 - Síntesis de (2E)-3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)amino)-5-fluoropiridín-2-il]prop-2-enoato de etilo:



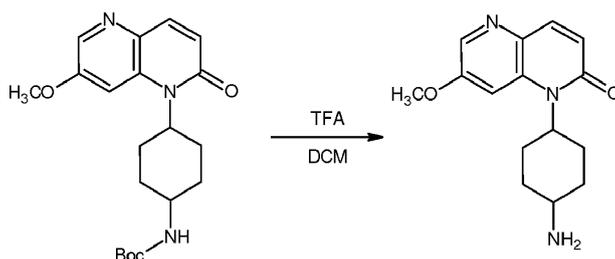
15 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il)amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 200, etapa 3), utilizando 4-[(2-bromo-5-fluoropiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (rendimiento de 66%). CL-EM (M-H⁺) = 408.5

20 Etapa 3 - Síntesis de 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il)amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



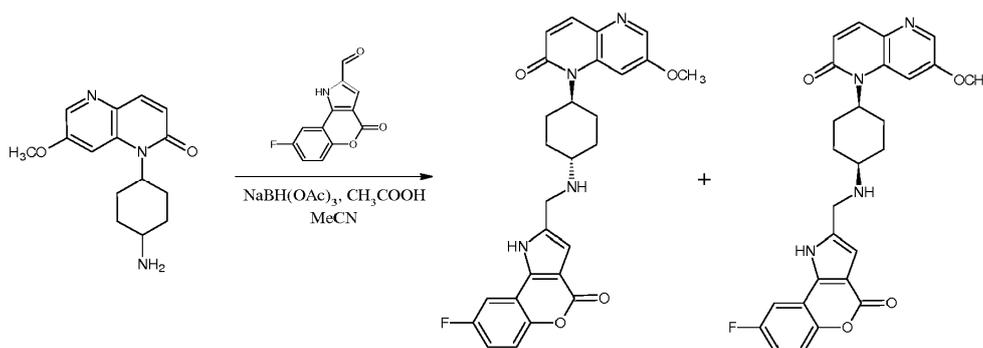
25 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-(3-metoxi-6-oxopirido[2,3-b]pirazín-5(6H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 200, etapa 4), utilizando (2E)-3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)amino)-5-fluoropiridín-2-il]prop-2-enoato de etilo (rendimiento de 17%). CL-EM (M-H⁺) = 374.3

30 Etapa 4 - Síntesis de 1-(4-aminociclohexil)-7-metoxi-1,5-naftiridín-2(1H)-ona:



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros según el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il}amino)piperidín-1-carbóilato de terc-butilo (rendimiento de 73%). CL-EM (M-H⁺) = 274.1

Etapa 5 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 204) y 8-fluoro-2-({[cis-4-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 205):



Se prepararon los compuestos del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(4-aminociclohexil)-7-metoxi-1,5-naftiridín-2(1H)-ona en forma de una mezcla de isómeros.

Una purificación mediante HPLC preparativa (A=solución acuosa al 0.1% de amonio, B=acetonitrilo, forma 98:2 A:B a 100% de B), seguido del tratamiento con HCl bajo las condiciones anteriormente indicadas proporcionó los diastereoisómeros trans (rendimiento de 20%) y cis (rendimiento de 15%).

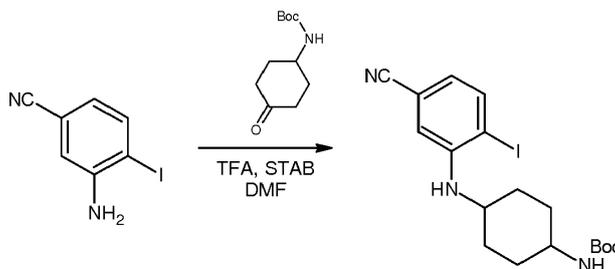
Compuesto 204: CL-EM (M-H⁺) = 489.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.91 (m, 4 H), 2.20 - 2.40 (m, 2 H), 2.67 (br. s., 2 H), 3.28 (br. s., 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.34 - 4.86 (m, 3 H), 6.60 (d, J=9.59 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=1.57 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=8.75, 3.03 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.10, 4.50 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.78 - 7.92 (m, 2 H), 8.32 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 9.33 (br. s., 2 H), 13.41 (br. s., 1 H).

Compuesto 205: CL-EM (M-H⁺) = 489.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 (d, J=11.74 Hz, 2 H), 2.00 (m, J=13.89 Hz, 2 H), 2.17 (d, J=14.28 Hz, 2 H), 2.76 (m, J=12.13 Hz, 2 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.39 - 4.51 (m, 2 H), 4.59 - 4.92 (m, 1 H), 6.62 (d, J=9.59 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=8.75, 3.03 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.10, 4.60 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.78 - 7.92 (m, 2 H), 8.33 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 9.23 (br. s., 2 H), 13.49 (s, 1 H).

Preparación de compuesto 206

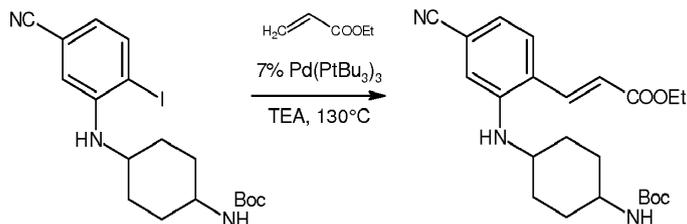
Se preparó el compuesto 206 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de [4-(5-ciano-2-yodoanilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



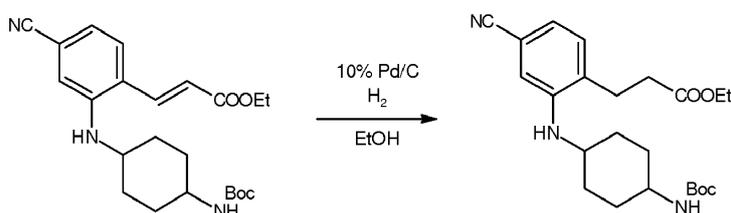
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio [4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 6), utilizando 3-amino-4-iodobenzonitrilo (rendimiento de 24%). CL-EM (M-H⁺) = 442.2

Etapa 2 - Síntesis de (2E)-3-[2-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cianofenil]prop-2-enoato de etilo:



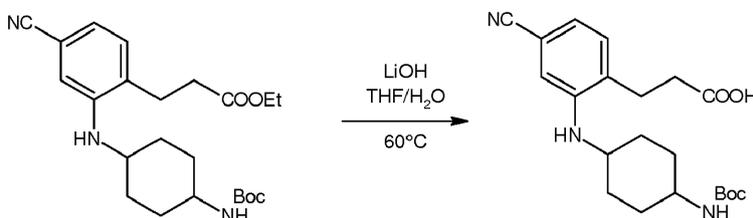
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il}amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 200, etapa 3), utilizando {4-[4-(5-ciano-2-iodoanilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 88%). CL-EM (M-H⁺) = 414.4.

Etapa 3 - Síntesis de 3-[2-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cianofenil]propanoato de etilo:



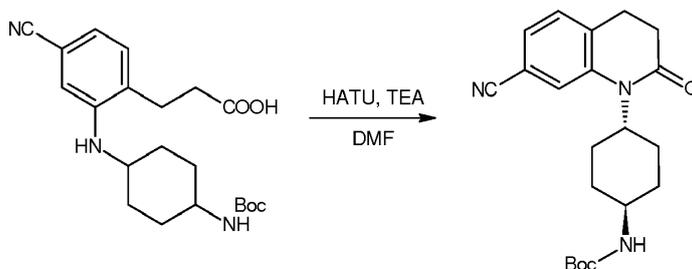
Se disolvió (2E)-3-{2-[(4-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil]amino]-4-cianofenil}prop-2-enoato de etilo (37.9 g, 91.7 mmoles) en acetato de etilo (379 ml), se añadió Pd/C al 10% (7.6 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el solvente al vacío, obteniendo el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros (35.7 g, 85.9 mmoles, Y=94%, CL-EM (M-H⁺) = 416.4

Etapa 4 - Síntesis de ácido 3-[2-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cianofenil]propanoico:



Se disolvió 3-[2-[(4-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil]amino]-4-cianofenil]propanoato de etilo (43.5 g, 0.11 moles) en THF/H₂O (455/136 ml), se añadió LiOH·H₂O (8.8 g, 0.21 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente al vacío; el residuo se trató con acetonitrilo, se filtró y se concentró al vacío. El producto del título en bruto (mezcla de isómeros) se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional.

Etapa 5 - Síntesis de [trans-4-(7-ciano-2-oxo-3,4-dihidroquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:

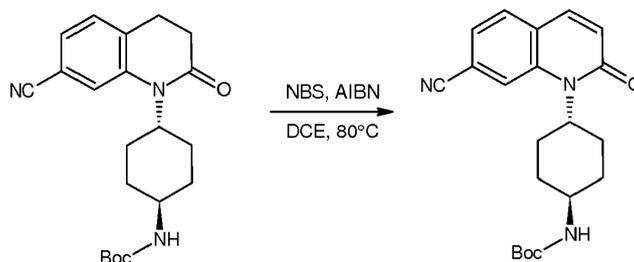


Se disolvió ácido 3-[2-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cianofenil]propanoico (0.11 moles de la etapa anterior) en DMF (910 ml), se añadió TEA (30.5 ml, 0.22 moles) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (41.6 g, 0.11 moles) a la misma temperatura y se dejó que la mezcla alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, la mezcla se repartió entre agua (1 l) y EtOAc (500 ml). Se lavó la fase orgánica con solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto

se purificó mediante columna de Si (ciclohexano/acetato de etilo de 8:2 a 1:1), obteniendo el diastereoisómeros *trans* del título (14.4 g, 39 mmoles, rendimiento de 35% en dos etapas). CL-EM (M-H⁺) = 370.2

Etapa 6 - Síntesis de [trans-4-(7-ciano-2-oxoquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:

5

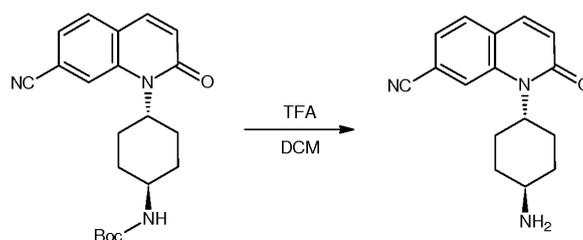


Se disolvió [trans-4-(7-ciano-2-oxo-3,4-dihidroquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (13.7 g 37.2 mmoles) en DCE (274 ml); se añadió *N*-bromosuccinimida (8.6 g, 48.4 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (917 mg, 5.6 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Se añadió agua (100 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con solución hipersalina (80 ml) y se evaporó al vacío, obteniendo el producto del título, que se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 368.3

10

Etapa 7 - Síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo:

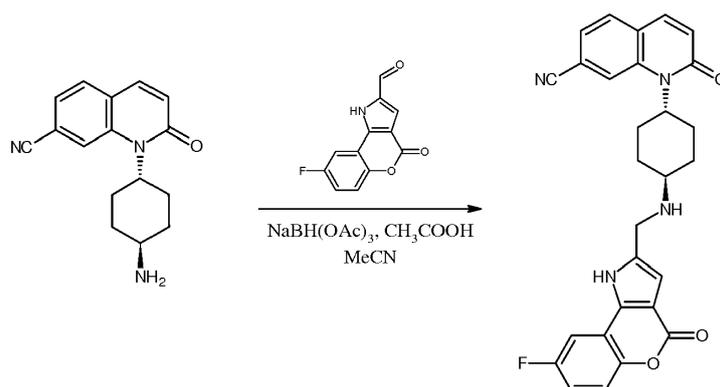
15



Se preparó el producto intermedio del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [trans-4-(7-ciano-2-oxoquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento cuant.). CL-EM (M-H⁺) = 268.2

20

Etapa 8 - Síntesis de 1-(trans-4-[(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)metil]amino)ciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo (hidrocloruro, compuesto 206):



25

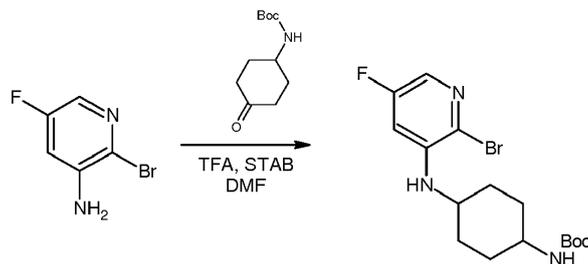
Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(trans-4-aminociclohexil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo (rendimiento de 12%). CL-EM (M-H⁺) = 483.3 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 2.19 - 2.40 (m, 2 H), 2.61 - 2.82 (m, 2 H), 3.08 - 3.42 (m, 1 H), 4.40 (br. s., 2 H), 4.64 (br. s., 1 H), 6.70 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.37 (td, J=8.71, 2.88 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.13, 4.60 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.10 Hz, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.96 (d, J=9.61 Hz, 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 9.44 (br. s., 1 H), 13.53 (br. s., 1 H).

30

35 Preparación de compuesto 207

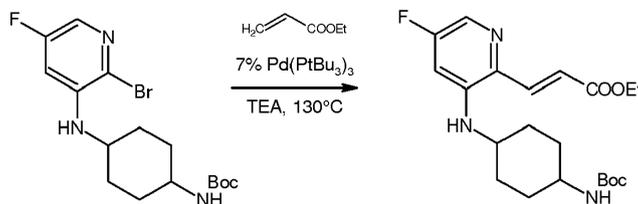
Se preparó el compuesto 207 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de {4-[(2-bromo-5-fluoropiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:



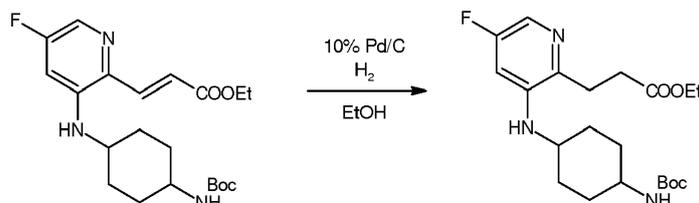
5 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 6), utilizando 2-bromo-5-fluoropiridín-3-amina (rendimiento de 98%). CL-EM (M-H⁺) = 388.2

10 Etapa 2 - Síntesis de (2E)-3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridín-2-il]prop-2-enoato de etilo:



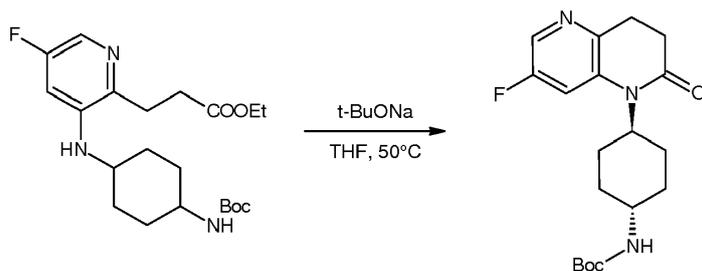
15 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-({3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metoxipirazín-2-il}amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 200, etapa 3), utilizando {4-[(2-bromo-5-fluoropiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (rendimiento de 66%). CL-EM (M-H⁺) = 408.5

20 Etapa 3 - Síntesis de 3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridín-2-il]propanoato de etilo:



25 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 3-[2-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cianofenil]propanoato de etilo (ver el compuesto 206, etapa 3), utilizando (2E)-3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridín-2-il]prop-2-enoato de etilo (rendimiento de 97%). CL-EM (M-H⁺) = 410.5

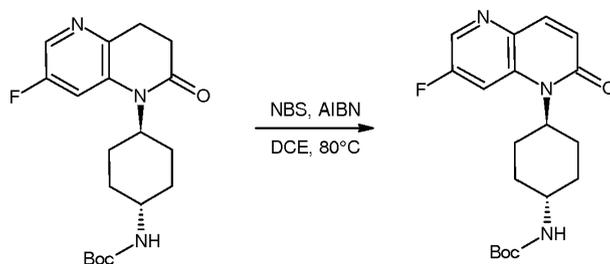
30 Etapa 4 - Síntesis de [trans-4-(7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



35 Se disolvió 3-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridín-2-il]propanoato (1.8 g, 4.5 mmoles) en THF (20 ml); se añadió *t*-BuONa (0.87 g, 9 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se añadió acetato

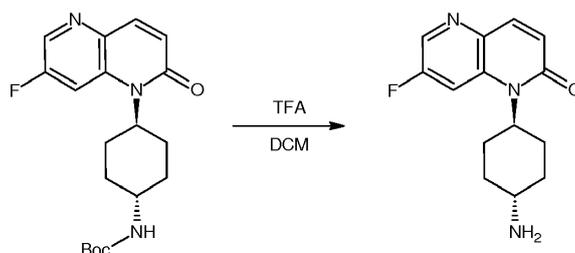
de etilo seguido de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante columna de Si (cy a cy/acetato de etilo 1:1), obteniendo 180 mg del diastereoisómero *trans* del título (0.18 g, 0,5 mmoles, rendimiento de 11%). CL-EM (M-H^+) = 364.4

5 Etapa 5 - Síntesis de [trans-4-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



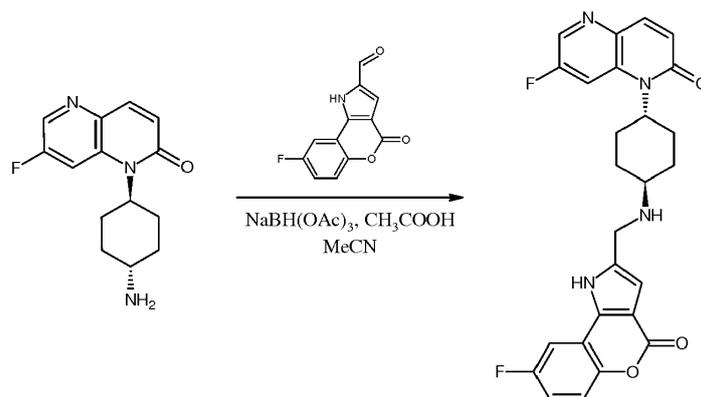
10 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio [trans-4-(7-ciano-2-oxoquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 206, etapa 6), utilizando [trans-4-(7-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 96%). CL-EM (M-H^+) = 362.2

15 Etapa 6 - Síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1,5-naftiridín-2(1H)-ona:



20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [trans-4-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 98%). CL-EM (M-H^+) = 262.2

25 Etapa 7 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 207):



30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1,5-naftiridín-2(1H)-ona (rendimiento de 18%). CL-EM (M-H^+) = 477.2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.46 (m, 2 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.93 - 2.12 (m, 2 H), 2.57 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 2 H), 4.45 (br. s., 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.72 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 7.28 (td, $J=8.80, 2.93$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J=9.05, 4.65$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 7.94 (dd, $J=8.80, 2.93$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 12.62 (br. s., 1 H).

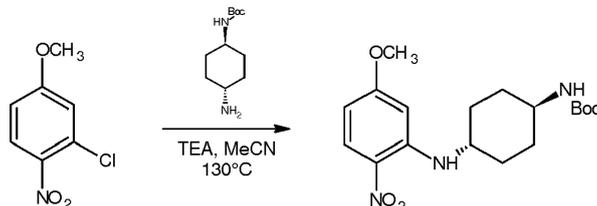
35

Preparación de compuesto 208

Se preparó el compuesto 208 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapas 1 - Síntesis de [trans-4-(5-metoxi-2-nitroanilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:

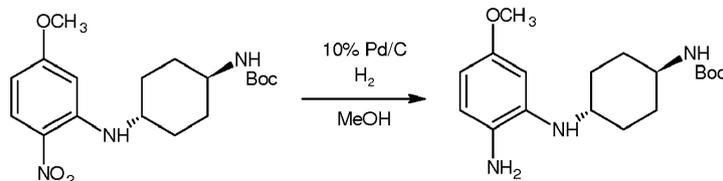
5



Una suspensión de 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenzoceno (2.0 g, 10.7 mmoles), *N*-Boc-trans-1,4-ciclohexanediamina (2.3 g, 10.7 mmoles) y trietilamina (1.8 ml, 12.8 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente; se eliminaron los volátiles al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (a partir de ciclohexano/EtOAc 85:15 hasta ciclohexano/EtOAc/MeOH 6:3:1), proporcionando el compuesto del título (1.2 g, 3.3 mmoles, rendimiento de 31%). CL-EM (M-H⁺) = 366.4

10

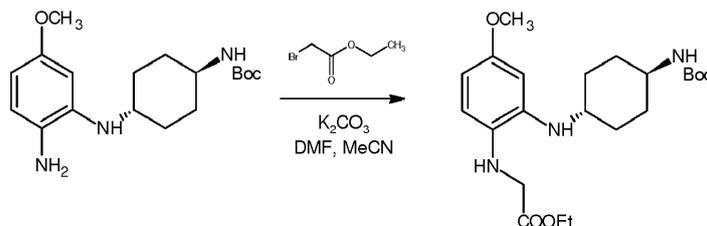
15 Etapas 2 - Síntesis de [trans-4-(2-amino-5-metoxianilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 2) utilizando [trans-4-(5-metoxi-2-nitroanilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 94%). CL-EM (M-H⁺) = 336.4

20

Etapas 3 - Síntesis de *N*-[2-({trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-metoxifenil]glicinato de etilo:

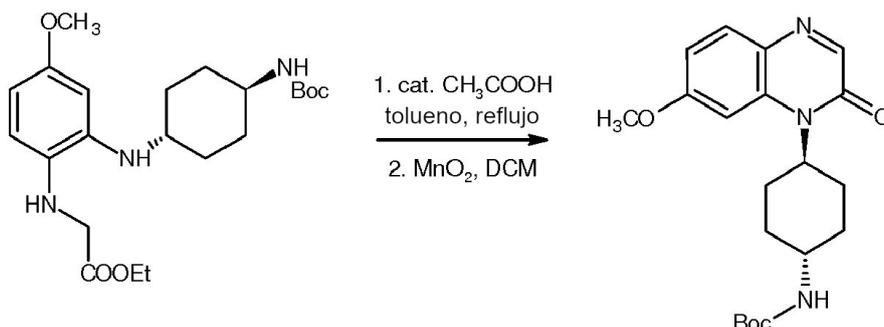


25

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(3-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 3), utilizando [trans-4-(2-amino-5-metoxianilino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 63%). CL-EM (M-H⁺) = 422.5

30

Etapas 4 - Síntesis de [trans-4-(7-metoxi-2-oxoquinoxalín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:

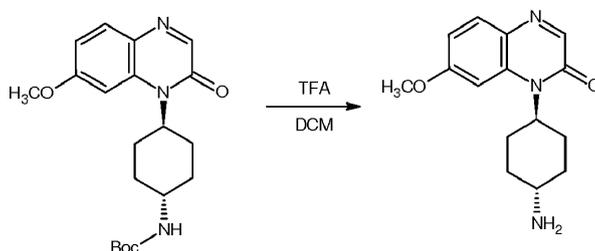


35

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-(6-metoxi-3-oxo-2,3-

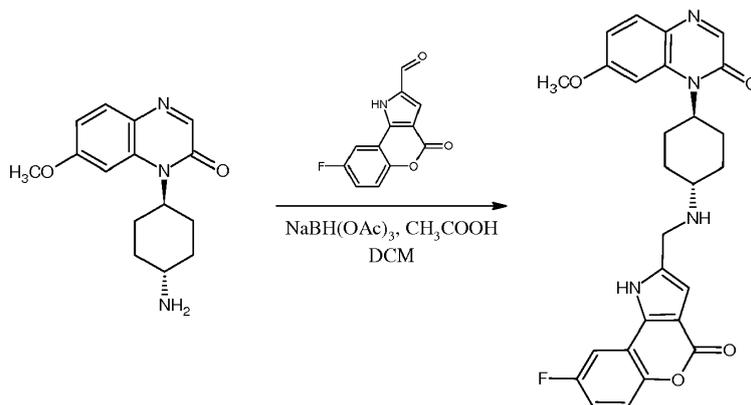
dihidropirido[2,3-b]pirazín-4(1H-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 4), utilizando N-[2-((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-4-metoxifenil]glicinato de etilo (rendimiento de 59%). CL-EM (M-H⁺) = 374.4

5 Etapa 5 - Síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-metoxiquinoxalín-2(1H)-ona:



10 Se preparó el producto intermedio del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [trans-4-(7-metoxi-2-oxoquinoxalín-1(2H-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 96%). CL-EM (M-H⁺) = 274.3

15 Etapa 6 - Síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-metoxi-2-oxoquinoxalín-1(2H-il)ciclohexil)amino)metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 208):



20 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-metoxiquinoxalín-2(1H)-ona (rendimiento de 20%). CL-EM (M-H⁺) = 489.2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.50 (m, 2 H), 1.69 (d, J=10.63 Hz, 2 H), 2.07 (d, J=10.85 Hz, 2 H), 2.52 - 2.70 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 4.58 (br. s., 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.01 (dd, J=8.82, 2.36 Hz, 1 H), 7.20 (br. s., 1 H), 7.30 (td, J=8.74, 3.01 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.10, 4.60 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.88 Hz, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 12.72 (br. s., 1 H).

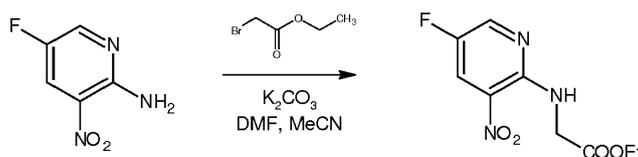
25

Preparación de los compuestos 209 y 210

Se prepararon los compuestos 209 y 210 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

30

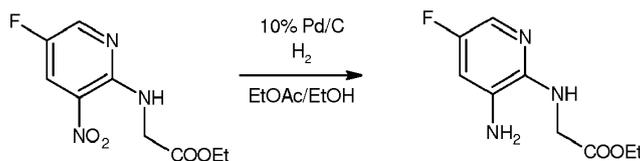
Etapa 1 - Síntesis de N-(5-fluoro-3-nitropiridín-2-il)glicinato de etilo



35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-((3-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-6-metoxipiridín-2-il)amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 3), utilizando N-(5-fluoro-3-nitropiridín-2-il)glicinato (rendimiento de 95%). CL-EM (M-H⁺) = 244.2

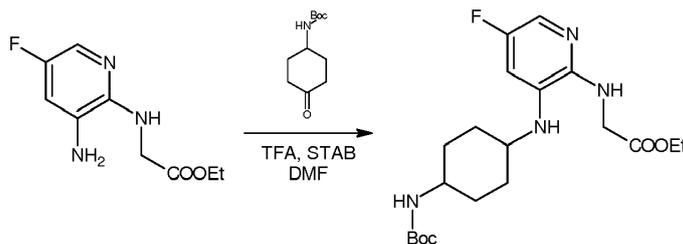
40

Etapa 2 - Síntesis de 4-((3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo::



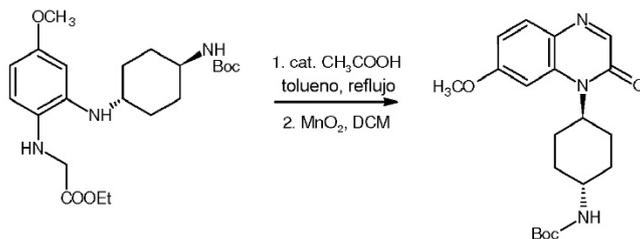
5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-[(3-amino-6-metoxipiridin-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 2), utilizando 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina (rendimiento de 47%). CL-EM (M-H⁺) = 214.0

Etapa 3 - Síntesis de *N*-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridin-2-il]glicinato de etilo:



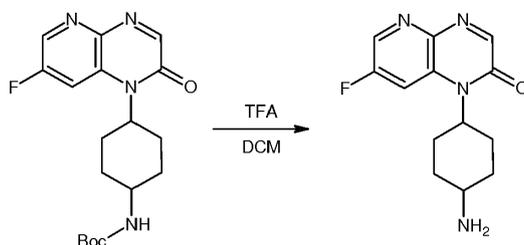
10 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (ver el compuesto 193, etapa 6), utilizando 4-[(3-amino-6-metoxipiridin-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento de 69%). CL-EM (M-H⁺) = 411.4

15 Etapa 4 - Síntesis de [4-(7-fluoro-2-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



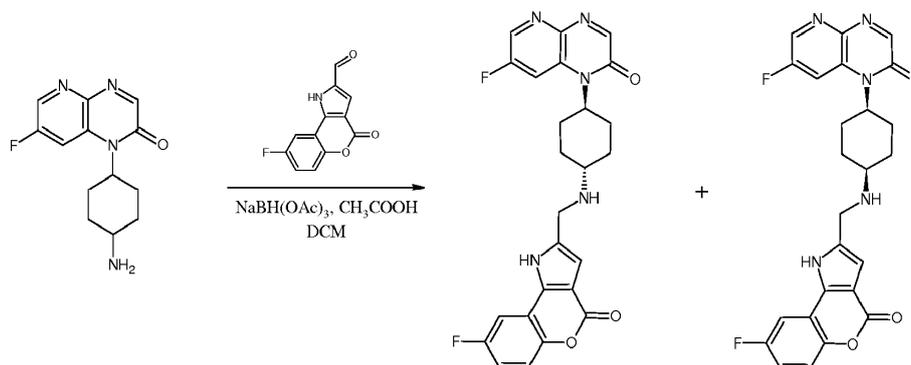
20 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 4-(6-metoxi-3-oxo-2,3-dihidropirido[2,3-*b*]pirazín-4(1H)-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 4) utilizando *N*-[3-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoropiridin-2-il]glicinato de etilo (rendimiento de 43%). CL-EM (M-H⁺) = 363.4

25 Etapa 5 - Síntesis de 1-(4-aminociclohexil)-7-fluoropirido[2,3-*b*]pirazín-2(1H)-ona:



30 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(*trans*-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [4-(7-fluoro-2-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 94%). CL-EM (M-H⁺) = 263.1.

35 Etapa 6- Síntesis de 8-fluoro-2-({[*trans*-4-(7-fluoro-2-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-*b*]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 209) y 8-fluoro-2-({[*cis*-4-(7-fluoro-2-oxopirido[2,3-*b*]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-*b*]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 210):



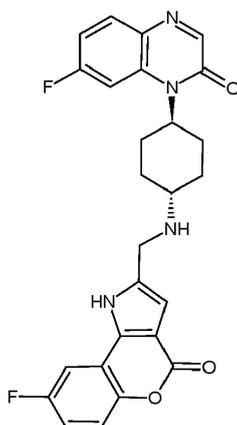
5 Se prepararon los compuestos del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(4-aminociclohexil)-7-fluoropirido[2,3-b]pirazín-2(1H)-ona en forma de una mezcla de isómeros.

10 Una purificación mediante HPLC preparativa (A=solución acuosa al 0.1% de amonio, B=acetonitrilo, desde 98:2 A:B hasta 100% de B), proporcionó los diastereoisómeros trans (rendimiento de 10%) y cis (rendimiento de 6%).

15 Compuesto 209: CL-EM (M-H⁺) = 478.4 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (m, J=11.80 Hz, 2 H), 1.70 (d, J=11.29 Hz, 2 H), 2.06 (d, J=10.29 Hz, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 2.67 (br. s., 1 H), 3.96 (s, 2 H), 4.47 - 4.79 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.30 (td, J=8.78, 3.01 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=9.03, 4.52 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.45 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.26 Hz, 1H).

20 Compuesto 210: CL-EM (M-H⁺) = 478.4 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, J=9.39 Hz, 2 H), 1.67 (t, J=12.91 Hz, 2 H), 1.95 (d, J=14.09 Hz, 2 H), 2.69 - 2.80 (m, 2 H), 2.92 (br. s., 1 H), 3.90 (s, 2 H), 4.92 (br. s., 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 1 H), 7.45 (dd, J=9.00, 4.70 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=9.00, 3.13 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.47 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

Preparación de compuesto 211



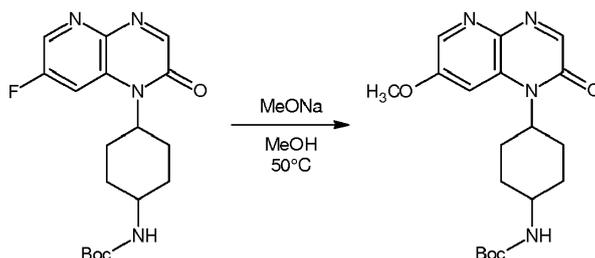
25 Se preparó el compuesto 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxoquinoxalín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 211) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 208, partiendo de 2,4-difluoro-1-nitrobeneno.

30 CL-EM (M-H⁺) = 477.4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.68 (d, J=10.56 Hz, 2 H), 2.05 (d, J=11.35 Hz, 2 H), 2.37 - 2.64 (m, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 4.56 (br. s., 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.24 (td, J=8.41, 2.35 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.71, 2.93 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.00, 4.70 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=8.80, 6.46 Hz, 2 H), 7.95 (dd, J=9.19, 2.93 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 10.48 - 13.49 (m, 2 H).

35 Preparación de los compuestos 212 y 213

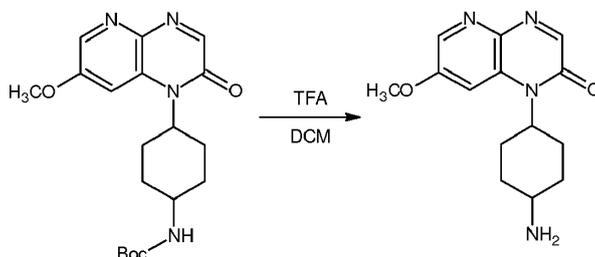
Se prepararon los compuestos 212 y 213 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapas 1 - Síntesis de [4-(7-metoxi-2-oxopirido[2,3-b]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



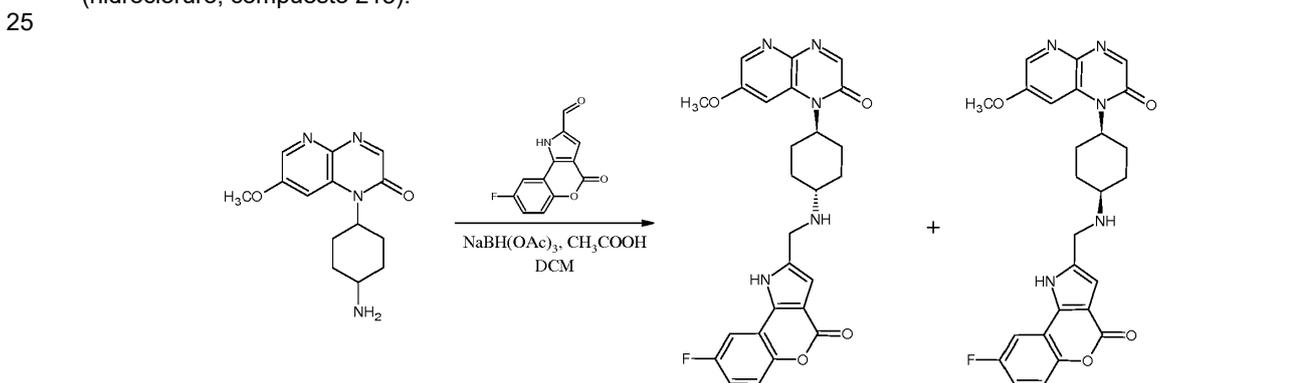
5 Se disolvieron 200 mg (0.55 mmoles) de [4-(7-fluoro-2-oxopirido[2,3-b]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo, preparados tal como se ha indicado anteriormente (etapa 4 en la síntesis de los compuestos 209 y 210, mezcla de isómeros) en MeOH (10 ml). Se añadió NaOMe (solución al 25% en peso en MeOH, 25 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se evaporó el solvente al vacío, se añadió DCM y la solución se lavó con sol. sat. de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo 210 mg (0.55 mmoles, rendimiento cuant.) del producto del título, que se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 375.4.

Etapa 2 - Síntesis de 1-(4-aminociclohexil)-7-metoxipirido[2,3-b]pirazín-2(1H)-ona:



15 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1 H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [4-(7-metoxi-2-oxopirido[2,3-b]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento de 82%). CL-EM (M-H⁺) = 275.2.

20 Etapa 3 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-metoxi-2-oxopirido[2,3-b]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 212) y 8-fluoro-2-({[cis-4-(7-metoxi-2-oxopirido[2,3-b]pirazín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 213):



30 Se prepararon los compuestos del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-(4-aminociclohexil)-7-metoxipirido[2,3-b]pirazín-2(1H)-ona en forma de una mezcla de isómeros.

35 Una purificación mediante HPLC preparativa (A=solución acuosa al 0.1% de amonio, B=acetonitrilo, desde 98:2 A:B hasta 100% de B), seguido de la formación de la sal hidrocloruro bajo condiciones estándares proporcionó los diastereoisómeros trans (rendimiento de 43%) y cis (rendimiento de 10%).

Compuesto 212: CL-EM (M-H⁺) = 490.1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 1.84 (d,

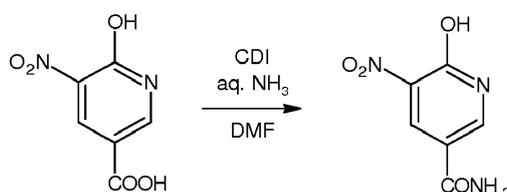
J=10.98 Hz, 2 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 2.56 - 2.71 (m, 2 H), 3.17 - 3.35 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 4.67 (br. s., 1 H), 6.96 (d, J=1.65 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=8.78, 3.02 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.19, 4.53 Hz, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 7.88 (dd, J=8.65, 2.88 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.35 (d, J=2.47 Hz, 1 H), 9.42 (br. s., 2 H), 13.54 (br. s., 1 H).

5
 Compuesto 213: CL-EM (M-H⁺) = 490.1 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.69 (d, J=10.96 Hz, 2 H), 2.01 (m, J=13.59 Hz, 2 H), 2.18 (d, J=14.03 Hz, 2 H), 2.66 - 2.80 (m, 2 H), 3.49 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.40 - 4.45 (m, 2 H), 4.62 - 4.78 (m, 1 H), 6.99 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=8.77, 3.07 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=9.21, 4.38 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=2.19 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.33, 3.07 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.36 (d, J=2.19 Hz, 1 H), 9.25 (br. s., 2 H), 13.49 (s, 1 H).

Preparación de los compuestos 214 y 215

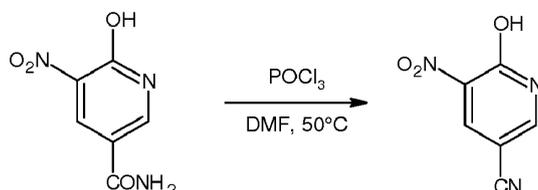
Se prepararon los compuestos 214 y 215 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

15
 Etapa 1 - Síntesis de (aminoxil)(6-hidroxi-5-nitropiridín-3-il)metanona:



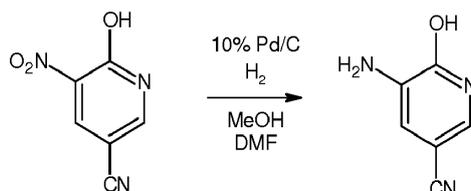
20
 Se disolvió ácido 6-hidroxi-5-nitropiridín-3-carboxílico (3.3 g, 17.9 mmoles) en DMF (16 ml). Se añadió CDI (3.2 g, 19.7 mmoles) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60°C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió amonio acuoso al 30% (23 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó, proporcionando el producto del título (2.85 g, 15.5 mmoles, rendimiento de 86%), que se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 184.1

25
 Etapa 2 - Síntesis de 6-hidroxi-5-nitropiridín-3-carbonitrilo:



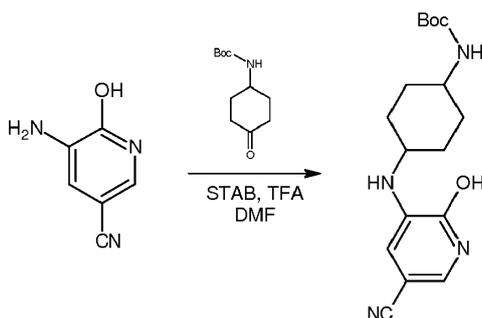
30
 Se añadió oxicloruro de fósforo (V) (0.66 ml, 7.1 mmoles) a DMF (11 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió en partes producto intermedio (aminoxil)(6-hidroxi-5-nitropiridín-3-il)metanona (1.1 g, 6.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora y después se enfrió a 0°C. Se añadió agua (12 ml); el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua adicional (6 ml). Se añadió acetonitrilo al sólido y se evaporó al vacío varias veces para eliminar el agua residual. El compuesto del título obtenido (0.74 g, 4.5 mmoles, rendimiento de 75%) se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 166.1

35
 Etapa 3 - Síntesis de 5-amino-6-hidroxipiridín-3-carbonitrilo:



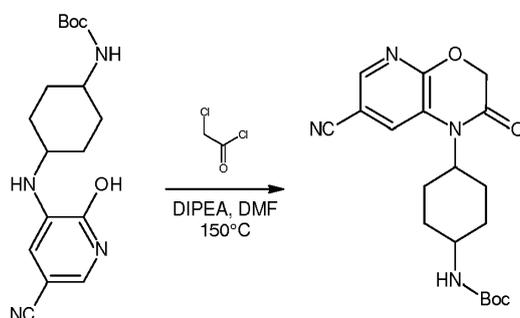
40
 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(3-amino-6-metoxipiridín-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (ver el compuesto 197, etapa 2), utilizando 6-hidroxi-5-nitropiridín-3-carbonitrilo y MeOH/DMF como solventes (rendimiento de 96%). CL-EM (M-H⁺) = 136.1

45
 Etapa 4 - Síntesis de {4-[(5-ciano-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:



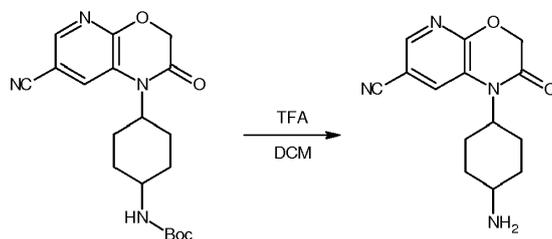
5 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)amino]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (compuesto 193, etapa 6) utilizando 5-amino-6-hidroxipiridin-3-carbonitrilo (rendimiento de 15%). CL-EM (M-H⁺) = 333.3.

10 Etapa 5 - Síntesis de [4-(7-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



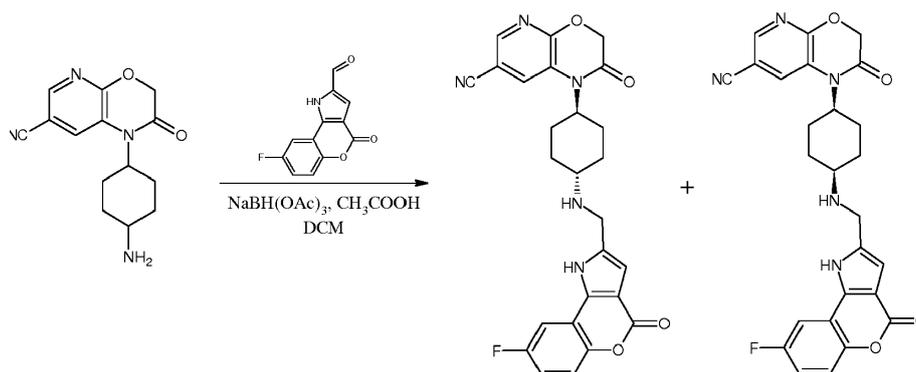
15 Se añadió DIPEA (4.0 ml, 23.4 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (934 µl, 11.7 mmoles) a una solución bajo agitación de {4-[(5-ciano-2-hidroxipiridin-3-il)amino]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (390 mg, 1.17 mmoles) en DMF (24 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un matraz sellado durante 1 hora y después se enfrió y se repartió entre EtOAc y una mezcla 1/1 de solución hipersalina y sol. sat. de NaHCO₃. Se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (a partir de ciclohexano/EtOAc 85:15 hasta ciclohexano/EtOAc/MeOH 6:3:1). Una purificación adicional mediante
20 cromatografía en columna en NH-SiO₂ (ciclohexano/EtOAc de 6:4 a 0:100) proporcionó el producto del título en forma de una mezcla de isómeros (208 mg, 1 mmol, rendimiento de 48%). CL-EM (M-H⁺) = 373.3.

Etapa 6 - Síntesis de 1-(4-aminociclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-7-carbonitrilo:



25 Se preparó el producto intermedio del título en forma de una mezcla de isómeros siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando
30 [4-(7-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento: 98%). CL-EM (M-H⁺) = 273.3

35 Etapa 7 - Síntesis de 1-(trans-4-[[[(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)metil]amino]ciclohexil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-7-carbonitrilo (sal formiato, compuesto 214) y 1-(cis-4-[[[(8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)metil]amino]ciclohexil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-7-carbonitrilo (sal formiato, compuesto 215):



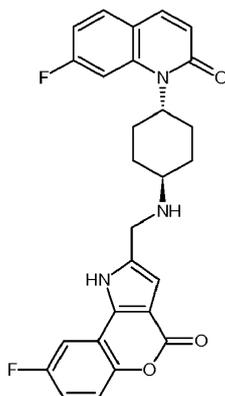
5 Se prepararon los compuestos del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (compuesto 193, etapa 9) utilizando 1-(4-aminociclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrilo en forma de una mezcla de isómeros.

10 Una purificación mediante HPLC preparativa (A=solución acuosa al 0.1% de amonio, B=acetonitrilo, desde 98:2 A:B hasta 100% de B), seguido de la formación de las sales formiato bajo condiciones estándares proporcionó los diastereoisómeros trans (rendimiento de 21%) y cis (rendimiento de 15%).

15 Compuesto 214: CL-EM (M-H⁺) = 488.2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (q, J=11.74 Hz, 2 H), 1.75 (d, J=10.96 Hz, 2 H), 2.06 (d, J=11.35 Hz, 2 H), 2.25 - 2.40 (m, 2 H), 2.61 - 2.71 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 7.30 (td, J=8.71, 2.93 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.00, 4.70 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=9.00, 3.13 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.31 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 12.35 - 13.58 (m, 1 H).

20 Compuesto 215: CL-EM (M-H⁺) = 488.2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (d, J=10.27 Hz, 2 H), 1.57 (t, J=13.69 Hz, 2 H), 1.86 (d, J=13.69 Hz, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 2 H), 4.29 (t, J=11.98 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.28 (td, J=8.80, 2.93 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=9.05, 4.65 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=9.05, 3.18 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.30 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 12.58 (br. s., 1 H).

Preparación de compuesto 216



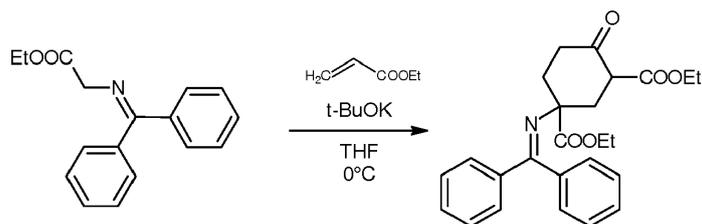
25 Se preparó el compuesto 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxoquinolín-1(2H)-il)ciclohexil]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1 H)-ona (hidrocloruro, compuesto 216) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 206, partiendo de 5-fluoro-2-yodoanilina.

30 CL-EM (M-H⁺) = 476.1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43 - 1.79 (m, 4 H), 2.18 (br. s., 2 H), 2.57 - 2.77 (m, 2 H), 2.80 - 3.13 (m, 1 H), 4.19 (br. s., 2 H), 4.32 - 5.63 (m, 1 H), 6.47 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 6.81 (br. s., 1 H), 7.13 (td, J=8.44, 2.20 Hz, 1 H), 7.34 (td, J=8.56, 2.93 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=9.05, 4.65 Hz, 1 H), 7.66 - 7.81 (m, 2 H), 7.86 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.80, 2.93 Hz, 1 H), 8.32 - 10.31 (m, 1 H), 13.13 (br. s., 1 H).

35 Preparación de compuesto 217

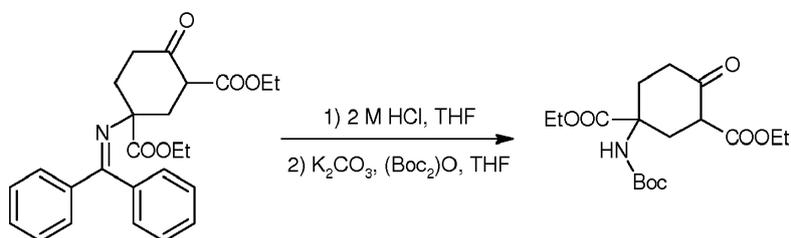
Se preparó el compuesto 217 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

40 Etapa 1 - Síntesis de 1-[(difenilmetilideno)amino]-4-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dietilo:



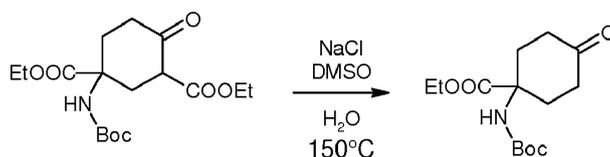
Se disolvió N-(difenilmetilideno)glicinato de etilo (10 g, 37 mmoles) en THF (100 ml) y la solución se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió *t*-BuOK (20.9 g, 187 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota acrilato de etilo (20.3 ml, 187 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl, se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo que contenía el producto intermedio del título se hizo avanzar a la etapa siguiente sin purificación y caracterización adicionales.

10 Etapa 2 - Síntesis de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dietilo:



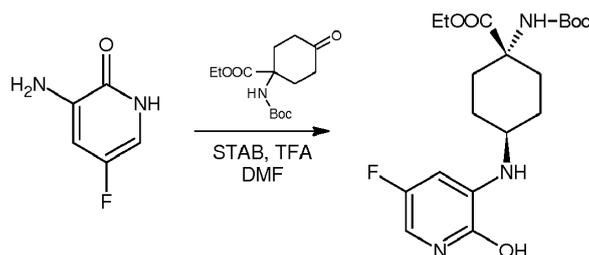
El residuo de la etapa 1 se disolvió en THF (80 ml) y se trató con HCl (solución 2 M, 50 ml). Se añadió acetato de etilo, se descartó la capa orgánica y la fase acuosa se basificó con K₂CO₃ (pH 8). Se añadió THF, seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de Si (cy a cy/EtOAc 1:1), obteniendo 2.8 g (7.8 mmoles, rendimiento de 21% en dos etapas) del producto del título. CL-EM (M-H⁺) = 358.4

20 Etapa 3 - Síntesis de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo:



Se disolvió 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dietilo (300 mg, 0.84 mmoles) en DMSO (1 ml), se añadió cloruro sódico (200 mg, 3.4 mmoles) y agua (0.05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de Si (cy a cy/EtOAc 7:3), obteniendo 185 mg (0.64 mmoles, rendimiento de 76%) del producto del título. CL-EM (M-H⁺) = 286.3

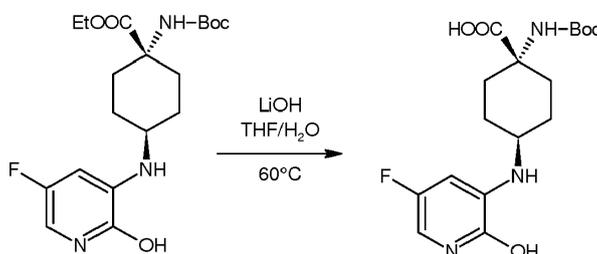
Etapa 4 - Síntesis de *trans*-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)amino]ciclohexano-1-carboxilato de etilo:



La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio {4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)amino]ciclohexil}carbamato (ver el compuesto 193, etapa 6) utilizando 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo. Una purificación mediante cromatografía en C-18

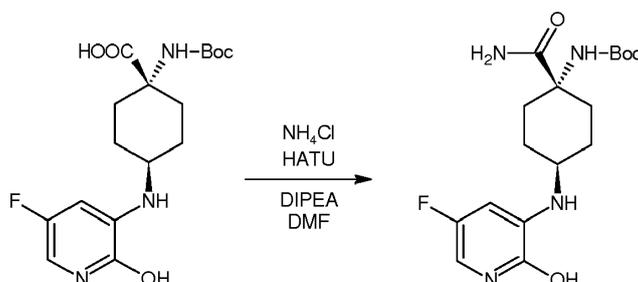
(desde agua + ácido fórmico al 0.1% hasta agua + ácido fórmico al 0.1%/acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1% 8:2) proporcionó el compuesto del título (rendimiento de 25%). CL-EM (M-H⁺) = 398.4

5 Etapa 5 - Síntesis de ácido *trans*-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexano-1-carboxílico:



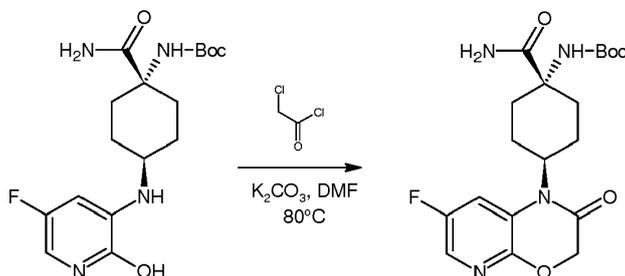
10 La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio ácido 3-[2-({4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)amino]-4-cianofenil]propanoico (ver el compuesto 206, etapa 4), utilizando *trans*-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (rendimiento de 98%). CL-EM (M-H⁺) = 368.4.

15 Etapa 6 - Síntesis de {*trans*-1-carbamoil-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo:



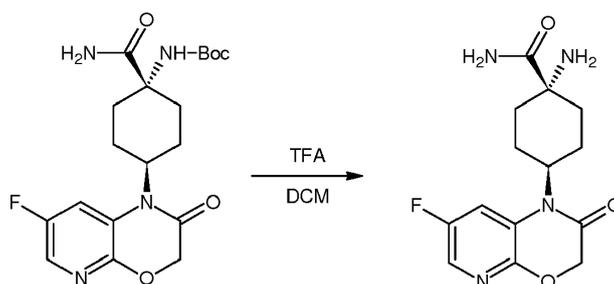
20 Se disolvió el producto intermedio ácido *trans*-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexano-1-carboxílico (340 mg, 0.9 mmoles) en DMF (20 ml). Se añadió DIPEA (0.8 ml, 4.6 mmoles) y cloruro amónico (199 mg, 3.7 mmoles) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (426 mg, 1.1 mmoles) a la misma temperatura y la mezcla se dejó que alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Tras 6 horas, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante columna de Si (desde DCM hasta DCM/MeOH 8:2), obteniendo el compuesto del título (233 mg, 0.63 mmoles, rendimiento de 68%). CL-EM (M-H⁺) = 369.3.

25 Etapa 7 - Síntesis de [trans-1-carbamoil-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo:



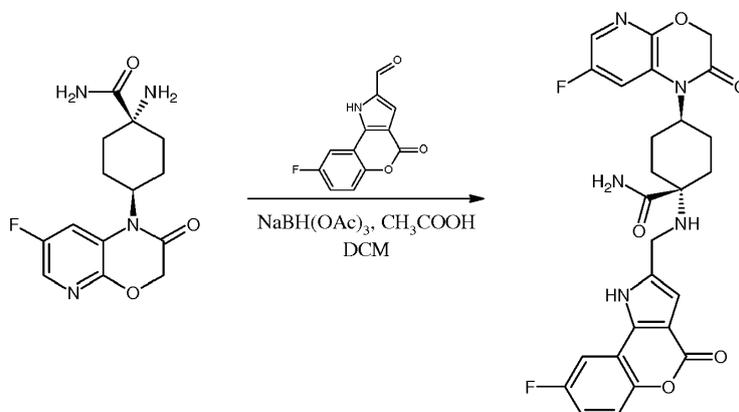
30 La síntesis se llevó a cabo según el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio [4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (ver el compuesto 193, etapa 7), utilizando {*trans*-1-carbamoil-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (rendimiento: 47%). CL-EM (M-H⁺) = 409.2

35 Etapa 8 - Síntesis de *trans*-1-amino-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexano-1-carboxamida:



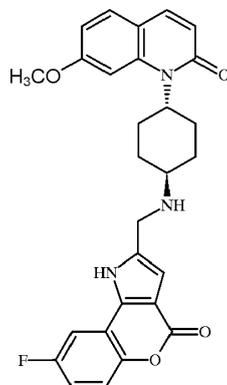
La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1- (trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8), utilizando [trans-1-carbamoil-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (rendimiento: 62%). CL-EM (M-H⁺) = 309.2.

Etapa 9 - Síntesis de trans-1-[[8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-2-il)metil]amino]-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexano-1-carboxamida (sal formiato, compuesto 217):



Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9) utilizando trans-1-amino-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexano-1-carboxamida (rendimiento de 10%). CL-EM (M-H⁺) = 524.3 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (td, J=13.21, 3.91 Hz, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 2.24 (d, J=12.23 Hz, 2 H), 2.41 - 2.56 (m, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 4.27 - 4.54 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.48 (dd, J=9.05, 4.65 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.82 (dd, J=10.03, 2.69 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=9.05, 3.18 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 12.40 (br. s., 1 H).

Preparación de compuesto 219



Se preparó el compuesto 8-fluoro-2-((trans-4-(7-metoxi-2-oxoquinolín-1(2H)-il)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 219) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 206, partiendo de 2-bromo-5-metoxianilina.

CL-EM (M-H⁺) = 488.3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.48 (m, 2 H), 1.64 (d, J=10.74 Hz, 2 H), 2.09

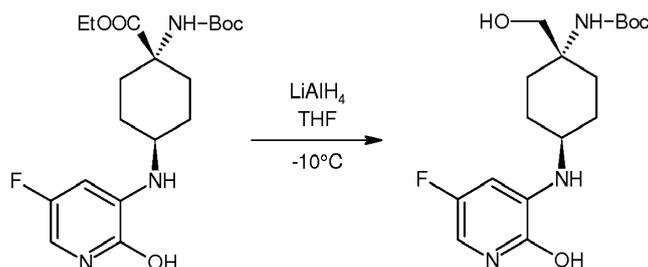
(d, J=8.11 Hz, 2 H), 2.53 - 2.76 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.38 (br. s., 1 H), 6.32 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.90 (dd, J=8.61, 2.03 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.30 (td, J=8.74, 3.01 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=9.10, 4.71 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.66 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=9.32 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=9.10, 2.96 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 12.83 (br. s., 1 H).

5

Preparación de compuesto 220

Se preparó el compuesto 220 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

10 Etapa 1 - Síntesis de {trans-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]-1-(hidroximetil)ciclohexil}carbamato de terc-butilo:

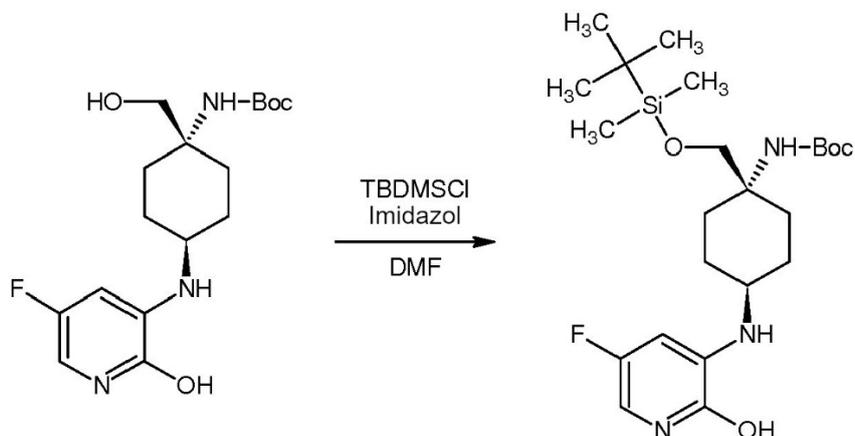


15 Se disolvió 1.0 g (2.5 mmoles) del producto intermedio trans-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexano-1-carboxilato de etilo, preparado tal como se indica en la etapa 4 de la síntesis del compuesto 217, en THF (20 ml). La solución se enfrió a -10°C y después se añadió gota a gota LiAlH_4 (1 M en THF, 2.5 ml, 2.5 mmoles). Tras agitar durante 2 h, la reacción se desactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con sol. sat. de NH_4Cl . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (614 mg, 1.8 mmoles, rendimiento de 69%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 356.2

20

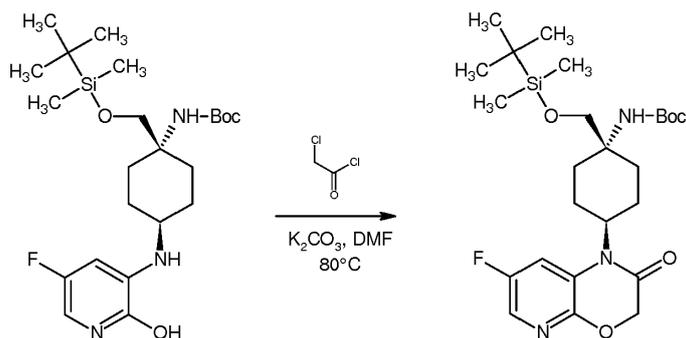
Etapa 2 - Síntesis de {trans-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil}-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo:

25



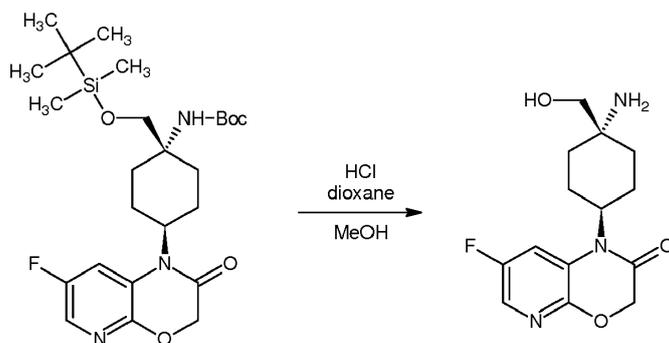
30 A una solución de {trans-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]-1-(hidroximetil)ciclohexil}carbamato de terc-butilo (344 mg, 0.96 mmoles) en DMF (5 ml), se le añadió imidazol (165 mg, 2.14 mmoles) seguido de TBDMSCl (581 mg, 3.87 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; después, se añadió acetato de etilo seguido de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante columna de Si (a partir de *cy* a *cy*/acetato de etilo 1:1), obteniendo el producto intermedio del título (300 mg, 0.64 mmoles, rendimiento de 67%). CL-EM ($\text{M}-\text{H}^+$) = 470.4

35 Etapa 3 - Síntesis de [trans-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil]-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil}carbamato de terc-butilo:



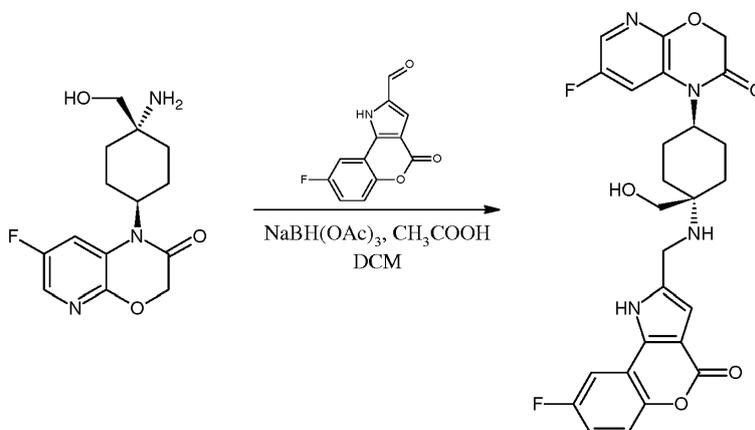
A una suspensión de {trans-1-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil}-4-[(5-fluoro-2-hidroxipiridín-3-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (253 mg, 0.54 mmoles) y carbonato potásico (224 mg, 1.62 mmoles) en DMF (5.2 ml) se le añadió cloruro de cloroacetilo (52 μ l, 0.65 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 h y después se enfrió a 0°C. Se añadió sol. sat. de NaHCO₃ seguido de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporaron los solventes al vacío, proporcionando el producto intermedio del título (220 mg, 0.43 mmoles, rendimiento de 80%), que se hizo avanzar sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 510.4

Etapa 4 - Síntesis de 1-[trans-4-amino-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona:



A una solución bajo agitación de [trans-1-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil}carbamato de terc-butilo (220 mg, 0.43 mmoles) en MeOH (1.7 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 2.74 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de SCX, proporcionando el compuesto del título (98 mg, 0.33 mmoles, rendimiento de 77%). CL-EM (M-H⁺) = 296.1

Etapa 5 - Síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)-1-(hidroximetil)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (hidrocloruro, compuesto 220):



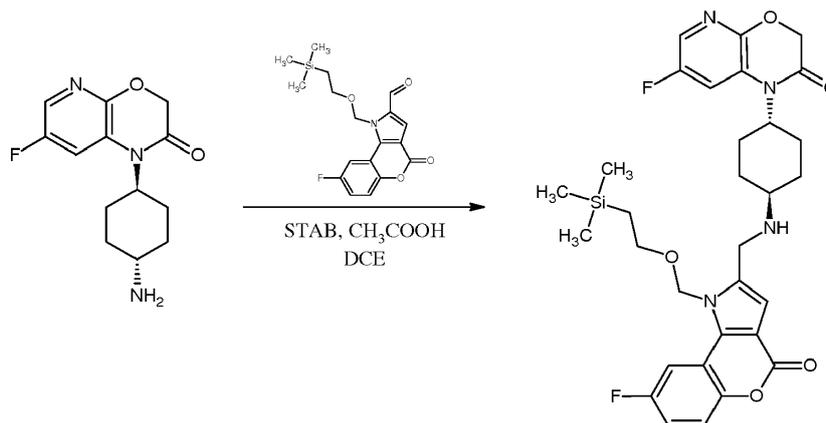
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9), utilizando 1-[trans-4-amino-4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (rendimiento de 30%). CL-EM (M-H⁺) = 511.2 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 -

1.96 (m, 4 H), 2.02 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (br. s., 2 H), 3.93 (s, 2 H), 4.00 (br. s., 1 H), 4.36 (br. s., 2 H), 4.73 (s, 2 H), 6.92 (d, J=1.97 Hz, 1 H), 7.37 (td, J=8.77, 3.07 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=9.21, 4.60 Hz, 1 H), 7.77 - 8.03 (m, 3 H), 9.04 (br. s., 2 H), 13.49 (br. s., 1 H).

5 Preparación de compuesto 221

Se preparó el compuesto 221 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

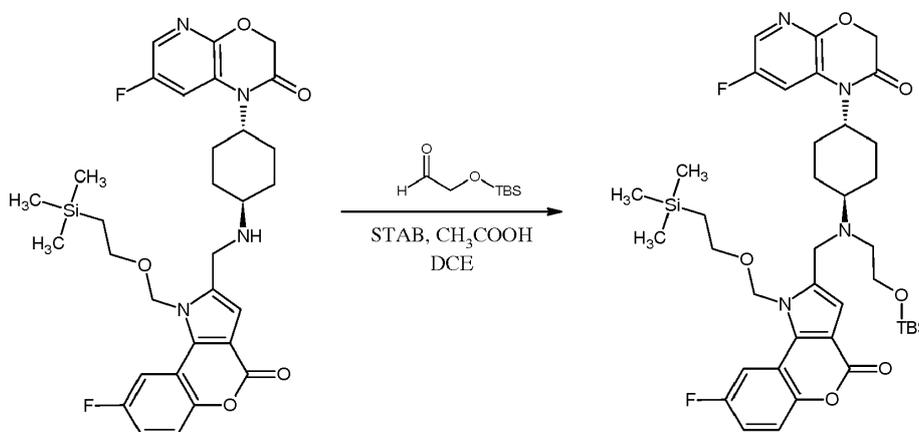
10 Etapa 1 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona:



15 Se suspendió 1-(4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2-ona (133 mg, 0.5 mmoles, ver la etapa 8 en la síntesis del compuesto 193) en dicloroetano seco (20 ml). Se añadió 8-fluoro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H,4H-cromeno[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (200 mg, 0.55 mmoles, ver la etapa 1 en la síntesis del compuesto 194) a temperatura ambiente seguido de ácido acético glacial (catalítico, 2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (264 mg, 1.25 mmoles) y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos capas y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice N-H, cartucho de 28 g, ciclohexano/acetato de etilo de 70:30 a 50:50), proporcionando el compuesto del título (127 mg, 0.2 mmoles, rendimiento de 41%) en forma de un sólido blanquecino.

25 CL-EM (M-H⁺) = 611.3

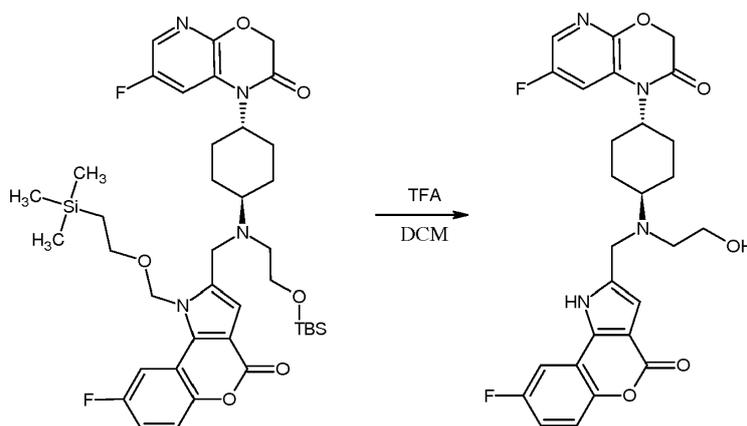
30 Etapa 2 - Síntesis de 2-({[2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)-8-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona:



35 A una solución de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (56 mg, 0.09 mmoles) en dicloroetano seco (2 ml) se le añadió 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]acetaldehído (0.034 ml, 0.18 mmoles) y ácido acético glacial (1 gota). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 h, después se añadió

NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0.18 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos capas y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se eluyó por un cartucho de 1 g de SCX con metanol y una solución 2 N de NH₃ en metanol. La evaporación de los solventes proporcionó el producto intermedio del título (50 mg, 0.065 mmoles, rendimiento de 72%), que se hizo avanzar hasta la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CL-EM (M-H⁺) = 769.6

Etapa 3 - Síntesis de 8-fluoro-2-({[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil](2-hidroxietil)amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (sal formiato, compuesto 221):

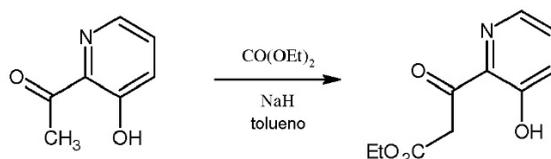


Se llevó a cabo la síntesis siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del producto intermedio 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (ver el compuesto 193, etapa 8) utilizando 2-({[2-(tert-butildimetilsilil)oxi]etil}[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino}metil)-8-fluoro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (rendimiento de 77%). CL-EM (M-H⁺) = 525.3 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 - 2.45 (m, 8 H), 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.88 - 4.17 (m, 4 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.26 (td, J=8.71, 2.93 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=9.00, 4.70 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=9.98, 2.54 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=2.74 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=9.00, 3.13 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H).

Preparación de compuesto 301

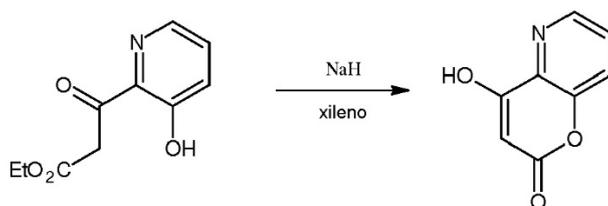
Se preparó el compuesto 301 tal como se indica posteriormente en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 3-(3-hidroxipiridín-2-il)-3-oxopropanoato de etilo:



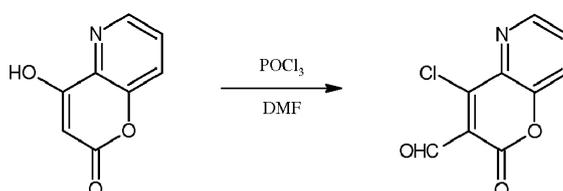
Se trató por partes 1-(3-hidroxipiridín-2-il)etan-1-ona (2.50 g, 18.2 mmoles) en una mezcla de carbonato de dietilo (20 ml) y tolueno (20 ml) con NaH (al 60%, 3.3 g, 82 mmoles) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una parte adicional de tolueno (10 ml) y se continuó la agitación durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de solución ac. sat. de NH₄Cl y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-10% en DCM), proporcionando el compuesto del título (3.27 g, rendimiento de 86%) en forma de un aceite amarillo pálido. CL-EM (M-H⁺) = 210 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11.28 (s, 1H), 8.22 (dd, J=1.4, 4.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=4.2, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.4, 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Etapa 2 - Síntesis de 4-hidroxi-2H-pirano[3,2-b]piridín-2-ona:



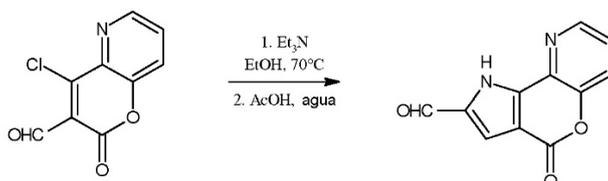
Se trató 3-(3-hidroxipiridín-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (3.27 g, 15.6 mmoles) en xileno (100 ml) con NaH (al 60%, 63 mg, 1.6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo y se eliminó mediante destilación alguno de solvente (~15 ml). Se continuó el calentamiento bajo reflujo durante 7 h. Tras enfriar hasta la TA, se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con tolueno y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (2.16 g, rendimiento de 85%) en forma de un sólido marrón. CL-EM (M-H⁺) = 164. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (dd, J=1.2, 4.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H).

Etapa 3 - Síntesis de 4-cloro-2-oxo-2H-pirano[3,2-b]piridín-3-carbaldehído:



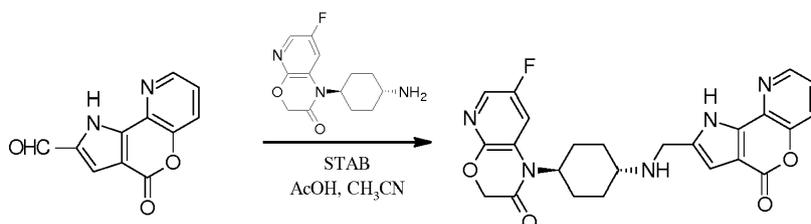
Se añadió oxicloruro de fósforo (1.7 mL, 18 mmoles) a una mezcla enfriada con hielo de 4-hidroxi-2H-pirano[3,2-b]piridín-2-ona (1.00 g, 6.13 mmoles) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se calentó a 60°C durante 1.5 h. La reacción se enfrió hasta la TA, se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y después se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (1.69 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido marrón. CL-EM (M-Cl+H₂O⁺) = 192. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.42 (s, 1H), 8.81 (dd, J=1.4, 4.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=4.3, 8.5 Hz, 1H).

Etapa 4 - Síntesis de 4-oxo-1,4-dihidropirroló[2',3':4,5]pirano[3,2-b]piridín-2-carbaldehído:



Se disolvió 4-cloro-2-oxo-2H-pirano[3,2-b]piridín-3-carbaldehído (76%, 0.513 g, 1.86 mmoles) en etanol (10 ml) y se trató con dimetilacetal de aminoacetaldehído (0.215 g, 2.05 mmoles) seguido de Et₃N (0.54 ml, 3.9 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 50 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase, se añadió tolueno y después se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El sólido resultante se disolvió en AcOH (20 ml). Se añadió agua (0.8 ml) y la reacción se agitó a 110°C durante 50 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase, se añadió tolueno y se evaporó (x2). El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-10% en DCM), proporcionando el compuesto del título (0.248 g, rendimiento de 62%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM (M-H⁺) = 215

Etapa 5 - Síntesis de 2-(trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino}metil}pirroló[2',3':4,5]pirano[3,2-b]piridín-4(1H)-ona (compuesto 301):



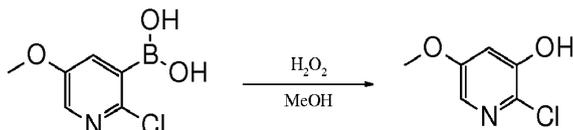
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-

fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino)metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 193, etapa 9) utilizando 4-oxo-1,4-dihidropirrol[2',3':4,5]pirano[3,2-b]piridín-2-carbaldehído (rendimiento 75%). CL-EM (M-H⁺) = 464.3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (dd, J=1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.50 (dd, J=4.6, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H).

Preparación de compuesto 302

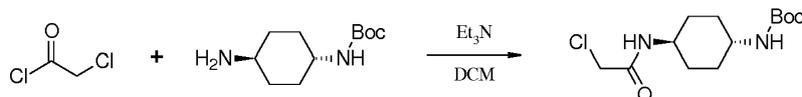
Se preparó el compuesto 302 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-5-metoxipiridín-3-ol:



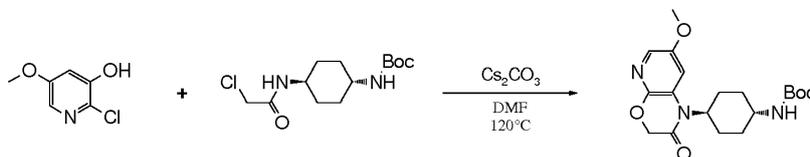
Se suspendió 2-cloro-5-metoxipiridín-3-il ácido borónico (1.0 g, 5.35 mmoles) en metanol (20 ml) y se enfrió a 0°C. A la suspensión resultante se añadió gota a gota solución ac. al 50% de peróxido de hidrógeno (2.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se trató con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (5 ml), seguido de agua (50 ml), y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos agrupados se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con 0% a 100% de acetato de etilo/isohehexano, proporcionando el compuesto del título (506 mg, rendimiento de 60%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10.75 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

Etapa 2 - Síntesis de [trans-4-(2-cloroacetamido)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



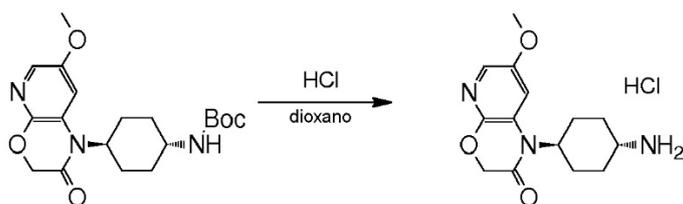
Se disolvió (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (10.7 g, 50 mmoles) en DCM (200 mL), se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (6.1 g, 60.4 mmoles). A continuación, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (5.65 g, 50 mmoles) durante 10 a 15 minutos y se dejó la reacción bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua (100 ml); se separaron las fases y las fracciones de DCM agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se lavó con iso-hexano, se filtró y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (11.12 g, rendimiento de 76%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.42 - 1.20 (m, 4H).

Etapa 3 - Síntesis de [trans-4-(7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo:



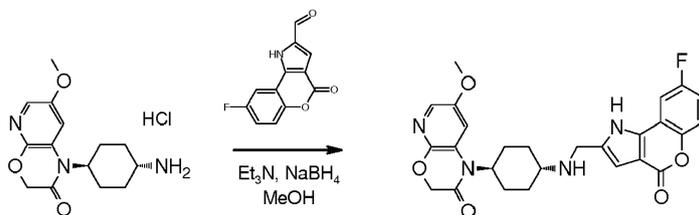
Se disolvió 2-cloro-5-metoxipiridín-3-ol (506 mg, 3.18 mmoles) en DMF (20 ml) y se añadió [trans-4-(2-cloroacetamido)ciclohexil] carbamato de terc-butilo (926 mg, 1 eq.) y Cs₂CO₃ (2.5 g, 2.4 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con 0% a 100% de acetato de etilo/isohehexano, proporcionando el compuesto del título (756 mg, rendimiento de 63%). CL-EM (M-H⁺) = 378. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7.63 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 1.90 (d, J=11.1 Hz, 2H), 1.77 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 11H).

Etapa 4 - Síntesis de 1-[trans-4-aminociclohexil]-7-metoxi-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (sal hidroclicloro):



Se disolvió [trans-4-(7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (756 mg, 2.01 mmoles) en 1,4 dioxano (15 ml). Se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de la adición de 15 ml adicionales de una solución 4 N de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se filtró, proporcionando un sólido blanco. El precipitado se lavó con éter y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (675 mg, rendimiento de 96%) en forma de sal HCl. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8.16 (d, J=1.6 Hz, 3H), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.05 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.78 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H).

Etapas 5 - Síntesis de 8-fluoro-2-((trans-4-(7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)metil[1]benzopirano[4,3-b]pirrol-4(1H)-ona (compuesto 302):

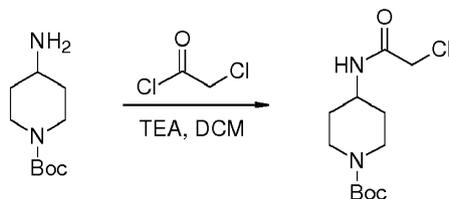


Se disolvió HCl de 1-[trans-4-(7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona]ciclohexil]amino (307 mg, 878 μmoles) en metanol (10 ml) y se trató con trietilamina (354 mg, 4 eq.), seguido de tamices moleculares de 3 Å (500 mg) y 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidrocromeno[4,3-b]pirrol-2-carbaldehído (231 mg, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h; se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con NaBH₄ (134 mg, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se enfrió, se filtró a través de Celit y los filtrados agrupados se evaporaron. El material resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 0% a 100% de acetato de etilo/isohexano, seguido de 0% a 100% de metanol/acetato de etilo, proporcionando 123 mg de producto en bruto. Se trituró este material con DMF seguido de éter, se filtró y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (52 mg, rendimiento de 12.1%). CL-EM (M-H⁺) = 493. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 13.35 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 7.88 (dd, J=2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=4.5, 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.34 - 4.34 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.41 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.87 (d, J=1.3 Hz, 2H), 1.64 - 1.63 (m, 2H).

Preparación de compuesto 303

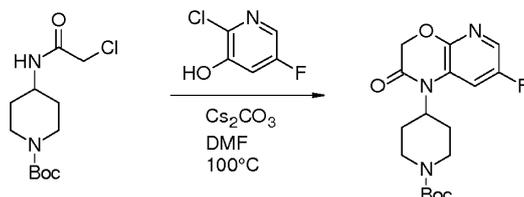
Se preparó el compuesto 303 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapas 1 - Síntesis de 4-(2-cloroacetamido)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo



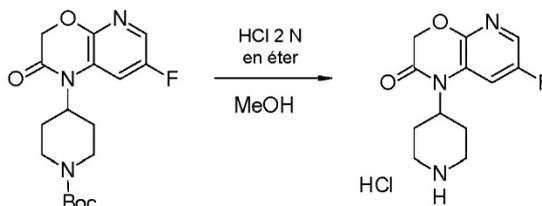
A una solución de 4-aminopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 12.5 mmoles) en diclorometano (30 ml) y trietilamina (2.25 ml, 16.1 mmoles) se le añadió a 0°C cloruro de cloroacetilo (1.1 ml, 13.8 mmoles). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con acetato de etilo y proporcionando el compuesto del título (3.5 g, rendimiento de 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.88 (dd, J=12.2, 12.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.29 (m, 2H).

Etapa 2 - Síntesis de 4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



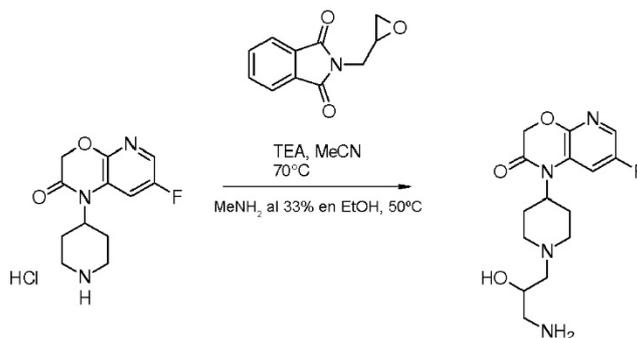
5 Se disolvió 4-(2-cloroacetamido)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.02 g, 7.31 mmoles) y 2-cloro-5-fluoropiridín-3-ol (1.08 g, 7.32 mmoles) en DMF (70 ml). Se añadió carbonato de cesio (4.88 g, 15 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de tilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua. A continuación, se evaporó la capa orgánica sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con acetato de etilo al 20% a 100%/isohexano, proporcionando el compuesto del título (2.19 g, rendimiento de 85%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 1.74 (dd, J=1.5, 11.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

15 Etapa 3 - Síntesis de hidrogenocloruro de 7-fluoro-1-(piperidín-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona:



20 Se disolvió 4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2.19 g, 6.23 mmol) en MeOH (3 ml) y se trató con una solución 2 N de HCl en éter dietílico (6 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la mezcla, proporcionando el compuesto del título (1.6 g) que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.02 (dd, J=2.6, 10.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.37 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 1.91 (d, J=12.7 Hz, 2H).

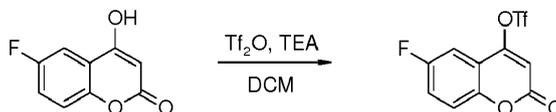
25 Etapa 4 - Síntesis de 1-[1-(3-amino-2-hidroxiopropil)piperidín-4-il]-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona:



30 Se suspendió hidrogenocloruro de 7-fluoro-1-(piperidín-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (1.6 g, 6.23 mmoles) y 2-(oxiran-2-ilmetil)isoindolín-1,3-diona (1.28 g, 6.3 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) y se añadió trietilamina (4 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 20 horas; después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo (2.8 g, 6.23 mmoles) se trató con metilamina (20 ml, al 33% en etanol) en un tubo sellado a 50°C durante 3 horas. Se evaporó la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (119 mg). CL-EM (M-H⁺) = 325.

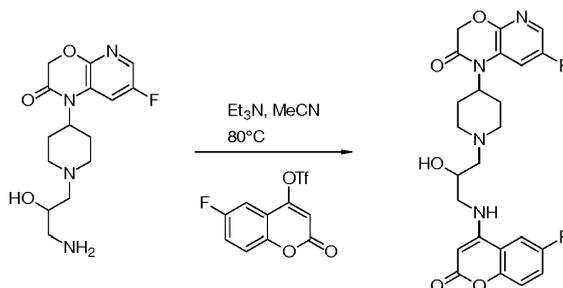
35

Etapa 5 - Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-4-ilo:



5 A una solución de 6-fluoro-4-hidroxi-2H-cromeno-2-ona (720 mg, 4 mmoles) y trietilamina (1.4 ml, 10 mmoles) en diclorometano (30 ml), se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (=74 ml, 4.4 mmoles) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se vertió en éter dietílico/isohehexano (1:1, 600 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice. Se evaporó el filtrado, proporcionando el compuesto del título (647 mg, rendimiento de 52%) que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

10 Etapa 6 - Síntesis de 7-fluoro-1-(1-{3-[(6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-4-il)amino]-2-hidroxiopropil}piperidín-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (compuesto 303):

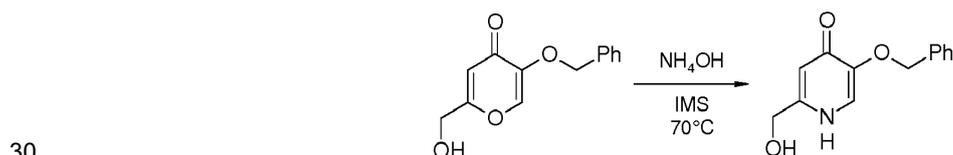


15 Se disolvió 1-(1-(3-Amino-2-hidroxiopropil)piperidín-4-il)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (95 mg, 277 μ moles) y trifluorometanosulfonato de 6-fluoro-2-oxo-2H-cromeno-4-ilo (320 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (1 ml) y se calentó a 80°C durante 2 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (25 mg, rendimiento de 18%). RMN 1 H (400 MHz, DMSO): δ 8.07 (dd, J=2.8, 10.1 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.74 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, J=4.8, 9.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.98 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (dd, J=11.5, 25.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.25 (dd, J=11.7, 15.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H).

25 Preparación de compuesto 314

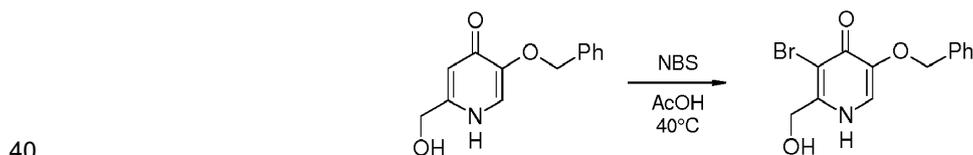
Se preparó el compuesto 314 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de 5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridín-4(1H)-ona:



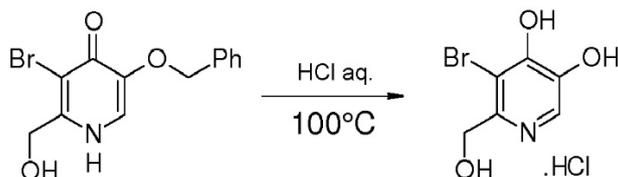
35 Una suspensión de 5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-4H-pirán-4-ona (53.2 g, 229 mmoles) en IMS (75 ml) y solución ac. de NH_4OH (400 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La solución enfriada se diluyó con agua (400 ml), se enfrió a 5°C y la suspensión se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido y se secó al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (42.5 g, rendimiento de 80%). CL-EM (M-H $^+$) = 232 RMN 1 H (300 MHz, DMSO-d $_6$): δ 11.08 (br s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 6H), 6.16 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (s, 2H).

Etapa 2 - Síntesis de 5-(benciloxi)-3-bromo-2-(hidroximetil)piridín-4(1H)-ona:



45 Una suspensión de 5-(benciloxi)-2-(hidroximetil)piridín-4(1H)-ona (11.6 g, 50.0 mmoles) y NBS (10.2 g, 57.5 mmoles) en AcOH (75 ml) se agitó a 40°C durante 1 h. La suspensión enfriada se filtró; el sólido se lavó con AcOH (25 ml) y se secó bajo vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (13.7 g, rendimiento de 89%). CL-EM (M-H $^+$) = 310-312. RMN 1 H (300 MHz, DMSO-d $_6$): δ 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).

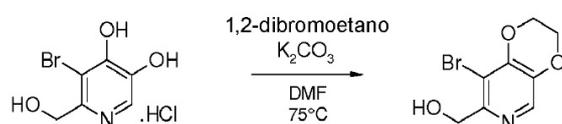
Etapa 3 - Síntesis de hidrocloreto de 5-bromo-6-(hidroximetil)piridín-3,4-diol:



5 Una suspensión de 5-(benciloxi)-3-bromo-2-(hidroximetil)piridín-4(1H)-ona (3.07 g, 9.90 mmoles) en agua (10 ml) y solución ac. conc. de HCl (10 ml) se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y la suspensión se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (10 mL) y después se secó bajo vacío, dejando un sólido marrón (1.93 g, rendimiento de 76%). CL-EM (M-H⁺) = 220-222. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.88 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.42 (s, 1H).

10

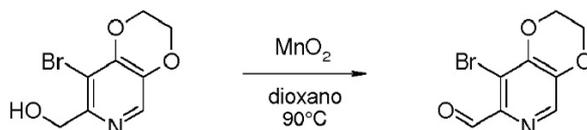
Etapa 4 - Síntesis de (8-bromo-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridín-7-il)metanol:



15 Una suspensión de hidrocloreto de 5-bromo-6-(hidroximetil)piridín-3,4-diol (1.93 g, 7.52 mmoles), 1,2-dibromoetano (2.12 g, 11.3 mmoles) y K₂CO₃ (1.56 g, 11.3 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a 75°C durante 5 h. La suspensión enfriada se concentró al vacío y después se suspendió en DCM-MeOH (98:2, 25 ml); se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con DCM-MeOH (98:2, 50 ml); después, las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, dejando un sólido cristalino marrón pálido (1.30 g, rendimiento de 70%). CL-EM (M-H⁺) = 246-248. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 2H).

20

Etapa 5 - Síntesis de 8-bromo-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridín-7-carbaldehído:

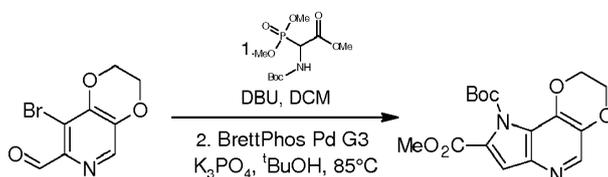


25

Una suspensión de (8-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridín-7-il)metanol (1.25 g, 5.08 mmoles) y MnO₂ (4.42 g, 51 mmoles) en dioxano (25 ml) se agitó a 90°C durante 5 h. La suspensión se enfrió hasta la TA a través de Celite y la torta de filtración se lavó con dioxano caliente (40°C, 25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, dejando un sólido naranja pálido (715 mg, rendimiento de 58%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 2H).

30

Etapa 6 - Síntesis de 8-metil 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8,9-dicarboxilato de 9-terc-butilo:



35

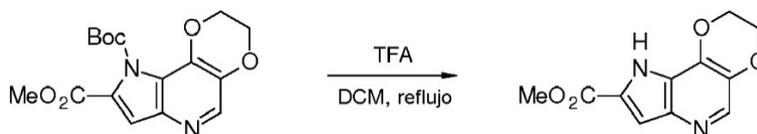
A una solución de 8-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridín-7-carbaldehído (715 mg, 2.93 mmoles) y trimetil-éster de N-Boc-2-phosphonoglicina (1.09 g, 3.66 mmoles) en DCM (20 ml) a TA se le añadió DBU (558 mg, 3.66 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Se añadió solución ac. de ácido cítrico (al 10%, 20 ml) y después se extrajo la capa acuosa con DCM (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se pasaron por una frita hidrófoba y se concentraron al vacío a un volumen de ~3 ml. FCC (EtOAc al 10-35% en isohexano) proporcionó el producto intermedio (Z)-3-(8-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridín-7-il)-2-((terc-butoxicarbonil)-amino)acrilato de metilo en forma de un sólido blanquecino (835 mg, rendimiento de 69%, CL-EM (M-H⁺) = 415-417). Se burbujeó N₂ a través de una suspensión del producto intermedio, K₃PO₄ (862 mg, 4.06 mmoles) y tamices moleculares de 3Å (400 mg) en t-BuOH (40 ml) a 50°C durante 30 min. Se añadió BrettPhos Pd G3 (CAS: n° 1470372-59-8; 92 mg, 0.10 mmoles); después, se evacuó el matriz y se purgó con N₂ tres veces. La mezcla se agitó a 85°C durante 4.5 h. La suspensión enfriada se diluyó con EtOAc (40 ml); después, la mezcla se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc (40 ml); después, las capas orgánicas agrupadas se

40

45

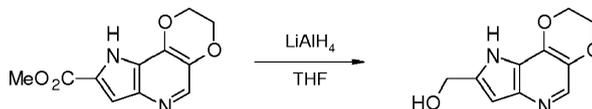
concentraron al vacío, dejando una goma (810 mg). FCC (EtOAc al 10-60% en isohehexano) proporcionó un sólido naranja cristalino (543 mg, rendimiento de 80%). CL-EM (M-H⁺) = 335 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

5 Etapa 7 - Síntesis de 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-carboxilato de metilo:



10 Una solución de 9-(terc-butil) 8-metil 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8,9-dicarboxilato (543 mg, 1.62 mmoles) en TFA (2 ml) y DCM (10 ml) se agitó bajo reflujo durante 1 h. La solución enfriada se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (3 ml), se aplicó a un cartucho de SC-X2 (10 g) y se lavó con MeOH (40 ml). El producto se eluyó con una solución 2 M de NH₃ en MeOH (40 ml); la concentración al vacío dejó el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (346 mg, rendimiento de 91%). CL-EM (M-H⁺) = 235 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.22 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.12 (1H, s), 4.50 - 4.44 (2H, m), 4.41 - 4.35 (2H, m), 3.85 (3H, s).

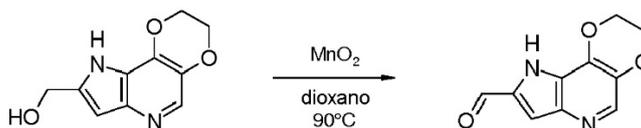
15 Etapa 8 - Síntesis de (2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-il)metanol:



20 A una suspensión de 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-carboxilato de metilo (344 mg, 1.47 mmoles) en THF seco (20 ml) se le añadió hidruro de litio-aluminio (1 M en THF, 2.9 ml, 2.9 mmoles) gota a gota a 0°C bajo N₂. La suspensión se agitó a 0°C durante 5 min y después a TA durante 1 h. La suspensión se enfrió a 0°C y después se añadió secuencialmente agua (0.12 ml), solución ac. de NaOH (al 15%, 0.12 mmoles), agua (0.36 ml) y Na₂SO₄. La suspensión se agitó a TA durante 30 min y después se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con DCM-MeOH (9:1, 50 ml); después, las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, dejando un compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (110 mg, rendimiento de 36%). CL-EM (M-H⁺) = 207 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.16 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H).

30

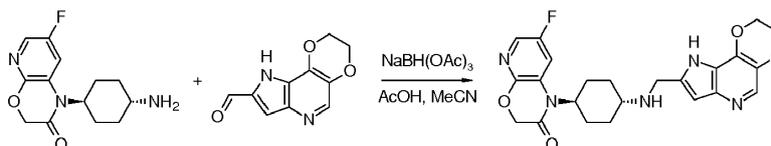
Etapa 9 - Síntesis de 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-carbaldehído:



35 Una suspensión de (2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-il)metanol (108 mg, 0.524 mmoles) y MnO₂ (228 mg, 2.62 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La suspensión se enfrió a -50°C, después se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con dioxano (10 ml); después, las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, dejando un compuesto del título en forma de un sólido amarillo (84 mg, rendimiento de 79%). CL-EM (M-H⁺) = 205. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.32 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H).

40

Etapa 10 - Síntesis de 1-[trans-4-((2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-il)metil)amino]ciclohexil]-7-fluoro-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (compuesto 314):



45

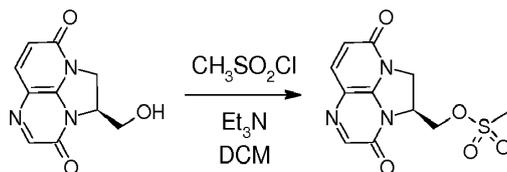
50 Una solución de 1-(trans-4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (106 mg, 0.400 mmoles), 2,3-dihidro-9H-[1,4]dioxino[2,3-d]pirrolo[3,2-b]piridín-8-carbaldehído (82 mg, 0.40 mmoles), triacetoxiborohidruo sódico (340 mg, 1.6 mmoles) y AcOH (46 µl, 0.80 mmoles) en MeCN (10 ml) se agitó a TA durante 7 h. La mezcla se concentró al vacío, se suspendió en una mezcla de agua y sol. ac. sat. de NaHCO₃ (1:1, 10 ml) y se extrajo con DCM-MeOH (19:1, 2 × 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se pasaron por una frita

hidrofóbica y se concentraron al vacío, dejando una goma naranja-amarilla. FCC (15 μ m sílice, al 2-6% [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM) seguido de la trituración con MeCN caliente (50°C) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (89 mg, rendimiento de 49%). CL-EM (M-H⁺) = 454.3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.09 (br s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.01 (tt, J=3.6, 12.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.42 (tt, J=3.5, 11.0 Hz, 1H), 2.27 (dq, J=2.9, 12.6 Hz, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.96 (br d aparente, J=11.9 Hz, 2H), 1.69 (br d aparente, J=11.9 Hz, 2H), 1.24 (dq, J=3.4, 12.3 Hz, 2H).

Preparación de compuesto 343

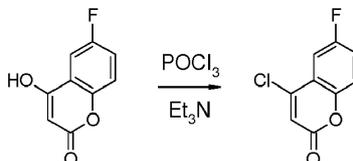
10 Se preparó el compuesto 343 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

Etapa 1 - Síntesis de metanosulfonato de [(2S)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-2-il]metilo:



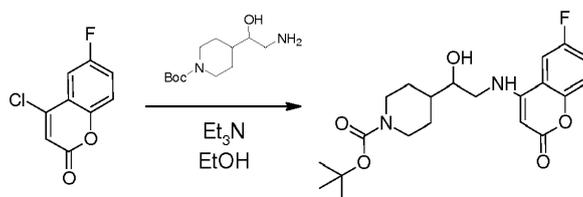
15 A una suspensión enfriada con hielo de (2S)-2-(hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (preparada tal como en el documento n° WO2009/141398, 0.500 g, 2.28 mmoles) en DCM (35 ml) se le añadió Et₃N (0.48 ml, 3.4 mmoles), después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.21 ml, 2.7 mmoles) durante 3 min. La mezcla se agitó a TA durante 45 min, después se purificó directamente mediante FCC (MeOH al 2-10% en DCM), proporcionando el compuesto del título (0.64 g, rendimiento de 94%). CL-EM (M-H⁺) = 298. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.27 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.86 (dd, J=3.5, 11.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.4, 11.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=10.1, 12.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=5.1, 12.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H).

25 Etapa 2 - Síntesis de 4-cloro-6-fluoro-2H-1-benzopirán-2-ona:



30 Se añadió Et₃N (3.5 mL, 25 mmoles) durante 5 min a una suspensión de 6-fluoro-4-hidroxi-2H-1-benzopirán-2-ona (3.0 g, 16.7 mmoles) en POCl₃ (42 ml, 450 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 10 min; después, se calentó bajo reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió hasta la TA y después se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó. El residuo se repartió entre DCM y bicarbonato sódico acuoso. Se extrajo la fase acuosa con DCM; después, las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 2-6% en tolueno), proporcionando el compuesto del título (3.082 g, rendimiento de 93%). CL-EM (M-H⁺) = 199 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.67 (s, 1H).

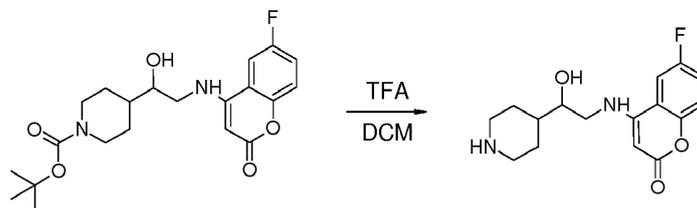
Etapa 3 - Síntesis de 4-{2-[(6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-4-il)amino]-1-hidroxi-etil}piperidín-1-carboxilato de terc-butilo:



45 Se añadió Et₃N (1.0 ml, 7.2 mmoles) a una solución de 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (0.818 g, 3.34 mmoles) en EtOH (25 ml). Se añadió 4-cloro-6-fluoro-2H-1-benzopirán-2-ona (0.65 g, 3.27 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 5 min y después se calentó a 70°C durante 7.5 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase y después se evaporó. El residuo se purificó mediante FCC (al 2-8% [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM), proporcionando el compuesto del título (0.859 g, rendimiento de 65%). LC-MS (M-Na⁺) = 429 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (dd, J=2.9, 10.0 Hz, 1H), 7.55 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J=4.9, 9.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), bajo el pico del agua, 3.18-3.11 (m, 1H), 2.74-2.53 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.13

(m, 2H).

Etapas 4 - Síntesis de 6-fluoro-4-[[2-hidroxi-2-(piperidín-4-il)etil]amino]-2H-1-benzopirán-2-ona:

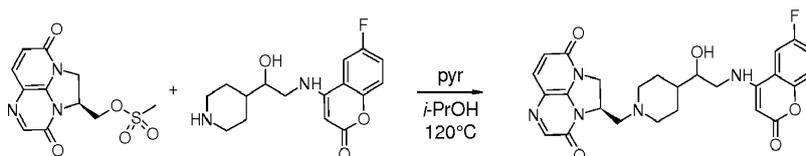


5

Se añadió TFA (7.5 ml) a una solución enfriada con hielo de 4-[[2-[(6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-4-il)amino]-1-hidroxi]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.859 g, 2.11 mmoles) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió tolueno y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml), se aplicó en un cartucho de SCX-2 y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con una solución 2 M de NH₃ en MeOH y la evaporación proporcionó el compuesto del título (0.502 g, rendimiento de 78%). CL-EM (M-H⁺) = 307 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (dd, J=2.9, 10.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J=4.8, 9.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.31-1.13 (m, 2H).

15

Etapas 5 - Síntesis de (2R)-2-[[4-[[2-[(6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirán-4-il)amino]-1-hidroxi]etil]piperidín-1-il)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triaza-acenaftileno-3,8-diona (compuesto 343, mezcla diastereomérica):



20

Una mezcla de metanosulfonato de (S)-(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-2-il)metilo (0.300 g, 1.01 mmoles), 6-fluoro-4-[[2-hidroxi-2-(piperidín-4-il)etil]amino]-2H-1-benzopirán-2-ona (0.464 g, 1.51 mmoles), piridina (0.33 ml, 4.0 mmoles) y i-PrOH (20 ml) se agitó en un vial sellado a 120°C durante 2.5 h. La mezcla enfriada se evaporó a sequedad y se purificó mediante FCC (al 2-14% [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM), proporcionando el compuesto del título (0.167 g, rendimiento de 33%) en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (M-H⁺) = 508.4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (dd, J=2.9, 10.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J=5.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J=4.9, 9.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.88 (dd, J=1.0, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=9.4, 11.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=5.0, 11.7 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.78 (dd, J=8.9, 12.6 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 3H).

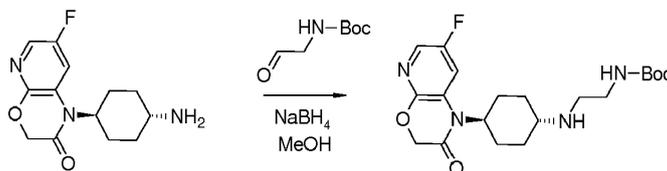
30

Preparación de compuesto 354

Se preparó el compuesto 354 tal como se indica a continuación en la presente memoria.

35

Etapas 1 - Síntesis de (2-[[trans-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil]amino]etil) carbamato de terc-butilo:

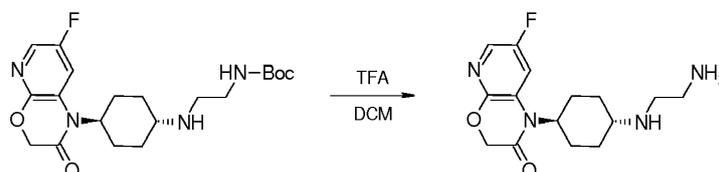


40

Una mezcla de trans-1-(4-aminociclohexil)-7-fluoro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazín-2(3H)-ona (296 mg, 1.12 mmoles), N-Boc-2-aminoacetaldehído (178 mg, 1.12 mmoles) y tamices moleculares 3Å en MeOH (8 ml) se agitó a TA durante 18 h. Se añadió NaBH₄ (80 mg, 2.1 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtración se lavó con MeOH y DCM; después, las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, dejando un residuo. El FCC (0-5% [NH₃ 2 N en MeOH] en DCM) proporcionó el producto intermedio del título (180 mg, rendimiento de 39%). CL-EM (M-H⁺) = 409. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.5, 9.0 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.07 (tt, J=3.8, 12.6 Hz, 1H), 3.22 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.57 (tt, J=3.7, 11.1 Hz, 1H), 2.41 (dq, J=3.3, 12.9 Hz, 2H), 2.10 (br d aparente, J=12.8 Hz, 2H), 1.83 (br d aparente, J=12.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 11H), 1.30 - 1.16 (m, 2H).

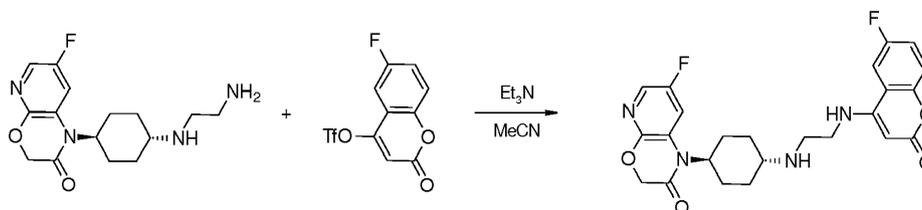
45

Etapa 2 - Síntesis de 1-*trans*-4-[(2-aminoetil)amino]ciclohexil]-7-fluoro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-2(3*H*)-ona:



5 Una mezcla de (2-*trans*-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-1-il)ciclohexil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (180 mg, 0.44 mmoles) en TFA (0.50 ml) y DCM (2 ml) se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla se aplicó a un cartucho de SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ en MeOH (2 N); la concentración al vacío dejó un sólido marrón (113 mg, rendimiento de 83%). CL-EM (M-H⁺) = 309. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.6, 9.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (tt, J=3.9, 12.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=5.3, 6.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, J=5.2, 6.4 Hz, 2H), 2.58 (tt, J=3.7, 11.1 Hz, 1H), 2.43 (dq, J=3.4, 12.9 Hz, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.25 (ddt, J=3.6, 12.5, 12.3 Hz, 2H).

15 Etapa 3 - Síntesis de 7-fluoro-1-*trans*-4-[(2-[(6-fluoro-2-oxo-2*H*-1-benzopirán-4-il)amino]etil)amino]ciclohexil]-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4] oxazín-2(3*H*)-ona (compuesto 354):



20 A una solución de 1-*trans*-4-[(2-aminoetil)amino]ciclohexil]-7-fluoro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazín-2(3*H*)-ona (110 mg, 0.36 mmoles) y Et₃N (43 mg, 0.43 mmoles) en MeCN (3 ml), se le añadió trifluorometanosulfonato de 6-fluoro-2-oxo-2*H*-cromeno-4-ilo y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc; después, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dejando el producto en bruto. El FCC (sílice de 15 μm, 0-3.5% [NH₃ 2 M en MeOH] en DCM) proporcionó un sólido blanquecino. Se trituró el sólido con MeCN (1 ml), dejando un sólido húmedo que se secó bajo vacío a 60°C, proporcionando el compuesto del título (46 mg, rendimiento de 27%). CL-EM (M-H⁺) = 471.3 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.98 (dd, J=2.9, 10.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (ddd, J=2.9, 8.0, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=4.8, 9.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.04 (tt, J=3.7, 11.9 Hz, 1H), 3.32 (2H, señal de metileno bajo pico de agua), 2.82 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.50 (1H, señal de metino bajo pico de solvente), 2.35 (dq, J=2.9, 12.7 Hz, 2H), 1.94 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).

30 Ensayos biológicos

Ejemplo 1

35 Inhibición de la ADN girasa y topo IV en *E. coli* y en *S. aureus*

Los compuestos anteriormente indicados se sometieron a ensayo para la inhibición del enzima ADN girasa en un ensayo de superenrollamiento de la girasa y para la inhibición del enzima topoisomerasa IV en un ensayo de desenrollamiento, tanto en bacterias Gram-positivas como en bacterias Gram-negativas, siguiendo los métodos siguientes.

45 Se llevaron a cabo ambos ensayos según un método de configuración modificado respecto del artículo de Blanche F, et al. "Differential Behaviors of Staphylococcus aureus and Escherichia coli Type II DNA Topoisomerases", Antimicrob. Agents Chemother., vol. 40, n° 12, páginas 2714-2720, 1996.

Los compuestos se cribaron a una única concentración (200, 100 o 50 μM), por duplicado.

Se utilizó ciprofloxacino y novobiocina como compuestos de referencia, a una única concentración de 200 y 50 μM, respectivamente.

50 Ensayo de superenrollado de la ADN girasa

Se utilizaron los reactivos de los kits de ensayo de superenrollamiento de la girasa de *S. aureus* y *E. coli* (Inspiralis, Reino Unido). Se preparó una mezcla maestra con un volumen total suficiente para el número de reacciones que

debe llevarse a cabo con los reactivos siguientes: 5X tampón de ensayo, sustrato de pBR322 relajado (0.5 µg/reacción), agua libre de ARNasa-ADNasa. Se dispensaron alícuotas de dicha mezcla en cada tubo y después se añadieron soluciones madre 10x de compuesto o control de vehículo (DMSO) a cada tubo de reacción.

5 Se inició la reacción con la adición de enzima girasa de *E.coli* (2 U/reacción) o *S.aureus* (1 U/reacción).

Se utilizó una muestra con adición de un volumen igual de tampón de dilución a modo de control negativo (sin enzima).

10 Los tubos de reacción se agitaron con vórtex suavemente y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Se detuvo cada reacción mediante la adición de 30 µl de tampón de parada y 30 µl de cloroformo/alcohol isoamílico (24/1); se agitaron con vórtex brevemente durante 5 a 10 segundos y se centrifugaron a 20000xg durante 2 minutos. Las muestras se cargaron en un gel de agarosa al 1% y se sometieron a electroforesis durante 1 hora a 80V de voltaje constante en TAE (acetato de Tris 40 mM, EDTA 2 mM).

15 Adquisición y análisis de los datos. El tratamiento de pBR322 relajado con ADN girasa convirtió los topoisómeros relajados (ADN de diferente número de enlace) de la forma superenrollada del plásmido, que se desplaza más rápido en un gel de agarosa. Asimismo puede encontrarse visible una banda superior, que consiste en ADN circular abierto (con muesca) que se encuentra presente en el sustrato relajado pero que se codesplaza con algunos de los topoisómeros relajados.

Se visualizaron las bandas con tinción de bromuro de etidio (dilución 1:20000) durante 30 minutos seguido de la destinción en agua destilada durante 10 minutos.

25 A fin de evaluar la actividad de los compuestos sobre la enzima, las bandas de ADN superenrollado en el gen se fotografiaron mediante un sistema de imágenes digitales ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare) siguiendo las instrucciones del fabricante.

30 Se analizó la intensidad de fluorescencia de cada banda mediante el software ImageQuant TL y se expresó en volumen (volumen de la cantidad no calibrada de material en el componente de imágenes después de restar la intensidad de fondo mediante la utilización del método de bola rodante).

Se comparó la intensidad de cada banda, en porcentaje, con la intensidad de la banda de muestra de vehículo, que servía de control positivo, en el mismo gel.

35 Se expresó la actividad inhibitoria en porcentaje de inhibición respecto al control positivo.

Se resumen los resultados en la tabla 2, a continuación.

40 Ensayo de desenrollamiento de la topoisomerasa IV

Se utilizaron los kits de desenrollado de la topoisomerasa IV de *S.aureus* y *E.coli* (Inspiralis, Reino Unido). Se preparó una mezcla maestra con un volumen total suficiente para el número de fracciones que debe llevarse a cabo con los reactivos siguientes: tampón de ensayo 5x (HEPES-KOH 50 mM (pH 7.6), glutamato potásico 100 mM, acetato de magnesio 10 mM, DTT 10 mM, ATP 1 mM, 50 µg/ml de albúmina), sustrato de ADNk (200 ng/reacción), agua libre de ARNasa-ADNasa. Se dispensaron alícuotas de dicha mezcla en cada tubo y después se añadieron soluciones madre 10x de compuesto o control de vehículo (DMSO) a cada tubo de reacción.

50 La reacción se inició con la adición de enzima topoisomerasa IV (0.5 U/reacción).

Se utilizó una muestra con adición de un volumen igual de tampón de dilución a modo de control negativo (sin enzima).

55 Los tubos de reacción se agitaron con vórtex suavemente y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Se detuvo cada reacción mediante la adición de 30 µl de tampón de parada y 30 µl de cloroformo/alcohol isoamílico (24/1); se agitaron con vórtex brevemente durante 5 a 10 segundos y se centrifugaron a 20000xg durante 2 minutos. Las muestras obtenidas de la fase superior se cargaron en un gel de agarosa al 1% y se sometieron a electroforesis durante 1 hora a 80V de voltaje constante en TAE (acetato de Tris 40 mM, EDTA 2 mM).

60 Adquisición y análisis de los datos. Debido a la elevada masa molecular, el ADNk no podía entrar en el gel de agarosa bajo condiciones de electroforesis normales, sino que se mantuvo en los pocillos. En presencia de topoisomerasa IV, se liberaron minicírculos (2.5 kB) a partir del ADNk mediante desenrollado y se resolvieron rápida y fácilmente en el gel a voltajes relativamente elevados.

65 Se visualizaron las bandas con tinción de bromuro de etidio (dilución 1:20000) durante 30 minutos seguido de la destinción en agua destilada durante 10 minutos.

Para el ensayo de cribado de concentraciones individuales, a fin de evaluar la actividad de los compuestos sobre los enzimas, las bandas de ADN superenrollado en el gel se fotografiaron mediante un sistema de imágenes digitales ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare) siguiendo las instrucciones del fabricante.

5 Se analizó la intensidad de fluorescencia de cada banda mediante el software ImageQuant TL y se expresó en volumen (volumen de la cantidad no calibrada de material en el componente de imágenes después de restar la intensidad de fondo mediante la utilización del método de bola rodante).

10 Se comparó la intensidad de cada banda, en porcentaje, con la intensidad de la banda de muestra de vehículo, que servía de control positivo, en el mismo gel.

Se expresó la actividad inhibitoria en porcentaje de inhibición respecto al control positivo.

15 Se resumen los resultados en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Compuesto n°	conc. (µM)	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
		% de inhibición de ADN girasa	% de inhibición de topo IV	% de inhibición de ADN girasa	% de inhibición de topo IV
157	50	83	100	89	100
160	50	50	60	65	n/a
164	50	100	100	100	100
165	50	70	90	100	100
180	50	58	57	90	50
181	50	53	91	92	50
182	50	61	52	92	50a
183	50	81	77	84	85
193	50	77	50	86	74
194	50	79	50	60	50
197	50	87	63	90	79
200	50	90	100	100	100
201	50	100	100	100	100
202	50	100	100	100	100
204	50	100	100	100	100
205	50	100	100	100	100
206	50	100	100	100	100
207	50	100	100	100	100
208	50	100	100	100	100
209	50	100	100	100	100
210	50	92	86	100	84
211	50	100	100	100	100
212	50	100	100	100	100
213	50	98	97	100	84
214	50	99	100	100	100
215	50	69	n/a	96	n/a
216	50	100	100	100	100
217	50	82	50	100	100
219	50	100	100	100	100
220	50	100	50	100	100
221	50	81	50	100	100

n/a = no activo

20 Los resultados anteriores muestran que los compuestos ejemplificados inhiben eficazmente tanto la ADN girasa como la topo IV de *E. coli*, que es una bacteria Gram-positiva, y/o *S. aureus*, que es una bacteria Gram-negativa.

Ejemplo 2

25 Determinación de la IC₅₀

Los compuestos que en el ejemplo 1, anteriormente, mostraban una actividad inhibitoria se sometieron a ensayo adicionalmente en una curva de concentración-respuesta (ocho concentraciones semilogarítmicas comprendidas

entre 0.1 y 300 µM) a fin de determinar la IC₅₀.

Las bandas de ADN superenrollado o desenrollado obtenidas tal como se ha indicado en el ejemplo 1 se analizaron de la manera siguiente.

5 Se analizaron las bandas mediante equipos de documentación de gel (Syngene, Cambridge, Reino Unido) y se cuantificaron utilizando software de Syngene Gene Tools. Los datos de gel en bruto (volúmenes de banda fluorescente) recogidos por el software de análisis de geles Gene Tools de Syngene se convirtieron en porcentaje respecto al 100% del control (la banda de ADN totalmente superenrollada o desenrollada). Estos datos se
10 analizaron utilizando SigmaPlot versión 12.3 (2013). Los datos de IC₅₀ se calcularon mediante la utilización de la herramienta de regresión no lineal de ajuste global de la curva mediante la selección de la función individual de ajuste de 2 parámetros de la categoría de ecuaciones de degradación exponencial.

Se resumen los resultados en la tabla 3, a continuación.

15

Tabla 3

Compuesto nº	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV
157	2.34	0.64	2.48	1.02
160	n/a	21.5	20.8	n/a
164	3.77	1.78	1.46	0.7
165	5.25	1.24	3.60	1.12
180	0.48	3.78	1.70	0.11
181	0.44	3.67	0.73	0.36
182	0.74	3.21	0.64	0.74
183	0.77	2.48	0.74	0.19
193	0.25	1.38	0.28	2.25
194	0.25	6.06	0.49	0.69
200	0.04	<0.1	<0.1	<0.1
201	<0.1	<0.1	0.19	<0.1
204	0.05	<0.1	0.64	<0.1
205	0.1	0.31	0.17	0.1
206	0.05	<0.1	0.13	<0.1
207	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
208	0.08	0.27	0.11	0.13
209	0.13	1.00	0.3	0.22
210	0.44	13.77	1.3	1.31
211	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
212	0.1	0.17	0.14	0.07
213	0.11	1.00	0.28	0.58
214	0.12	1.03	0.16	0.57
216	0.13	0.25	0.31	0.29
217	1.45	0.69	2.15	2.72
219	0.22	0.22	0.22	0.65
220	0.68	0.74	1.97	2.91
221	0.92	0.67	2.76	2.63

Ejemplo 3

20

Determinación de la IC₅₀

Los compuestos 301-303, 314, 343 y 354 se sometieron a ensayo en una curva de concentración-respuesta (ocho concentraciones semilogarítmicas comprendidas entre 0.1 y 300 µM) a fin de determinar la IC₅₀, siguiendo el
25 procedimiento indicado en el ejemplo 2.

Se informa de los resultados en la tabla 4 a continuación.

30

Tabla 4

compuesto nº	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV
301	0.46	0.43	0.72	70.3
302	0.59	0.12	0.58	3.26

ES 2 802 233 T3

compuesto nº	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV	IC ₅₀ ADN girasa	IC ₅₀ Topo IV
303	2.67	0.62	9.92	>100
314	0.85	1.14	7.1	>100
343	0.91	1.27	1.98	8.73
354	0.47	0.18	0.35	0.92

Los datos de la tabla 3 son comparables a los datos de la tabla 2 y confirman la actividad de los compuestos 301 a 302, 314, 343 y 354, de inhibición eficaz de tanto la ADN girasa como la topo IV e *E. coli* y/o *S. aureus*.

REIVINDICACIONES

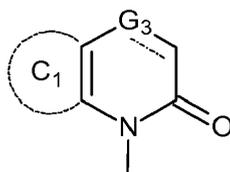
1. Compuesto de fórmula:(1):

5 A-L₁-Y-L₂-R-B (1)

en el que:

A es un grupo cíclico que presenta la fórmula (II) siguiente:

10



(II)

en el que

15 G₃ es CH o N cuando la línea discontinua representa un doble enlace, o CH₂, NH o O cuando la línea discontinua representa un enlace sencillo;

20 C₁ representa los átomos necesarios para formar un ciclo de seis miembros alifático o aromático que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomo de nitrógeno y átomo de oxígeno, estando dicho ciclo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en átomo de halógeno, grupo alquilo (C₁₋₃), grupo ciano, grupo oxo (=O) y grupo alcoxi (C₁₋₃);

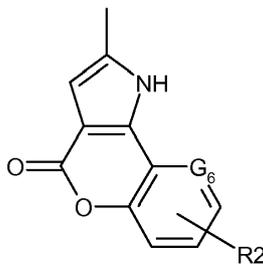
L₁ es un enlace σ, o grupo alquilenilo (C₁₋₃), sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

25 Y es un anillo seleccionado de entre el grupo que consiste en anillo piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 1-3 ciclobutilo, 1-3 ciclopentilo, 1-2 ciclopropilo, azetidino, azabicyclo-octilo, morfolinilo y ciclohexilo, estando dicho anillo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo hidroxilo, grupo alquilenilo (C₁₋₃)-OH, grupo alquilenilo (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃), grupo alquilenilo (C₁₋₃)-CONR'R" y grupo CONR'R", en el que R' y R" son átomo de hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

30 L₂ es un enlace σ, grupo -alquilenilo (C₁₋₃), grupo NR''', grupo NR'''-alquilenilo (C₁₋₃), grupo alquilenilo (C₁₋₃)-NR''', grupo NR'''-alquilenilo (C₁₋₃)-NR''', o grupo alquilenilo (C₁₋₃)-NR'''-alquilenilo (C₁₋₃), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, en el que R''' es hidrógeno, alquilo (C₁₋₃), alquilenilo (C₁₋₃)-OH, alquilenilo (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃) o alquilenilo (C₁₋₃)-CONR'R", en el que R' y R" son átomo de hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

35 R es enlace σ o anillo heterocíclico, alifático o aromático, que presenta 5 miembros que contienen uno o más átomos de nitrógeno, sustituido opcionalmente con CH₂OH, CH₂CN, CN o CONR'R", en el que R' y R" son átomo de hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); y

40 B es un grupo cíclico que presenta la fórmula (VI) siguiente:



(VI)

45 en el que

G₆ es CH o N;

R₂ es un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno;

5 y sales de adición con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, N-óxidos y sales de amonio cuaternario de dicho compuesto de fórmula (1).

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L₁ es un enlace σ o un grupo metileno (-CH₂-).

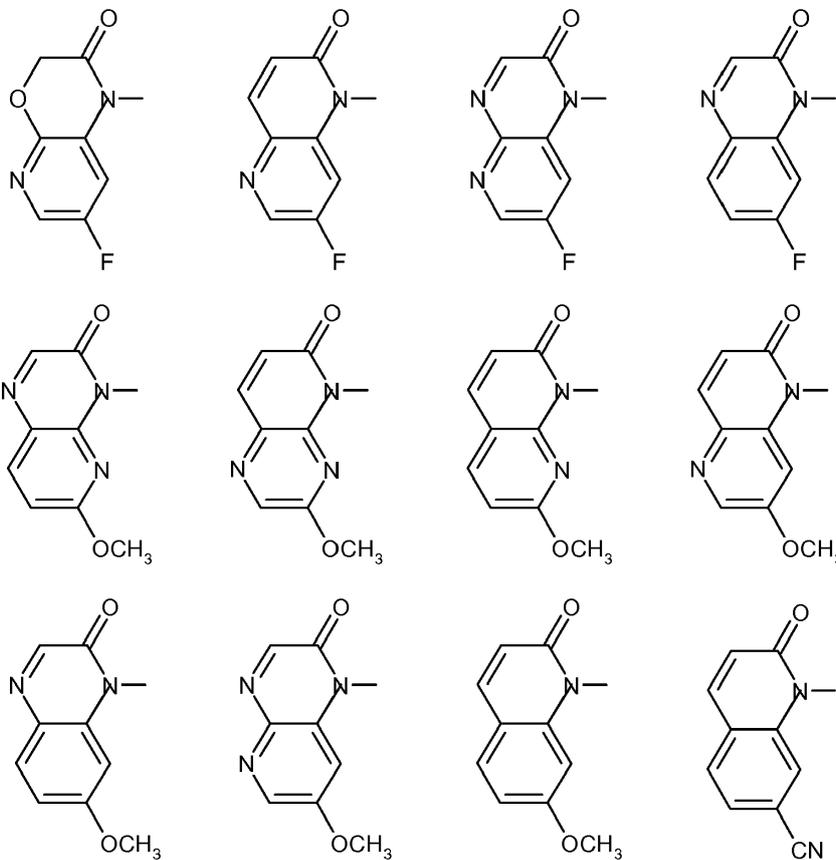
15 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L₂ es un enlace σ, un grupo alquilenilo (C₁₋₃), un grupo NR^{'''}, un grupo -NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₃), un grupo alquilenilo (C₁₋₃)-NR^{'''}-, un grupo -NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₃)-NR^{'''}-, o un grupo alquilenilo (C₁₋₃)-NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₃), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

20 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que L₂ es un enlace σ, un grupo alquilenilo (C₁₋₂), un grupo NR^{'''}, un grupo -NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₂), un grupo alquilenilo (C₁₋₂)-NR^{'''}-, un grupo -NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₂)-NR^{'''}-, o un grupo alquilenilo (C₁₋₂)-NR^{'''}-alquilenilo (C₁₋₂), estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo.

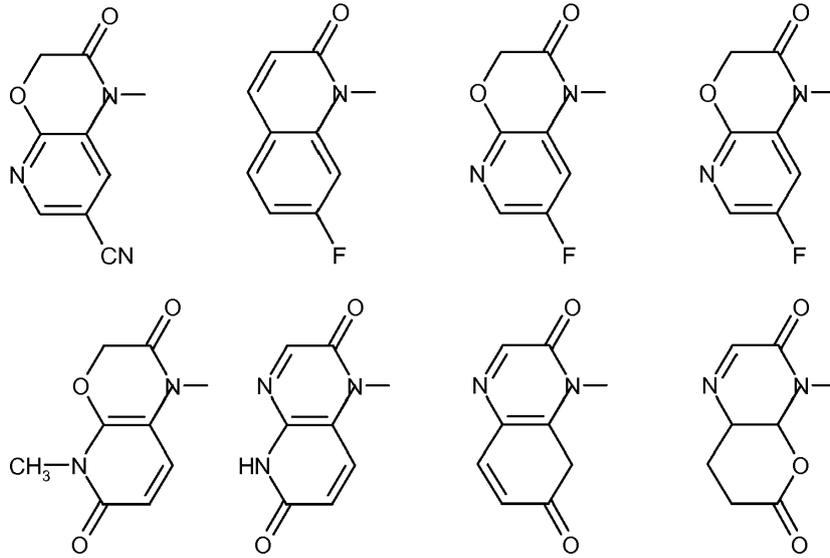
25 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un enlace σ o un anillo heterocíclico aromático que presenta 5 miembros que contienen uno o más átomos de nitrógeno, sustituido opcionalmente con CH₂CN o CN.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R es un enlace σ, un grupo 1H-imidazol-4-ilo o un grupo 1H-pirrol-2-ilo, sustituido opcionalmente con CH₂CN o CN.

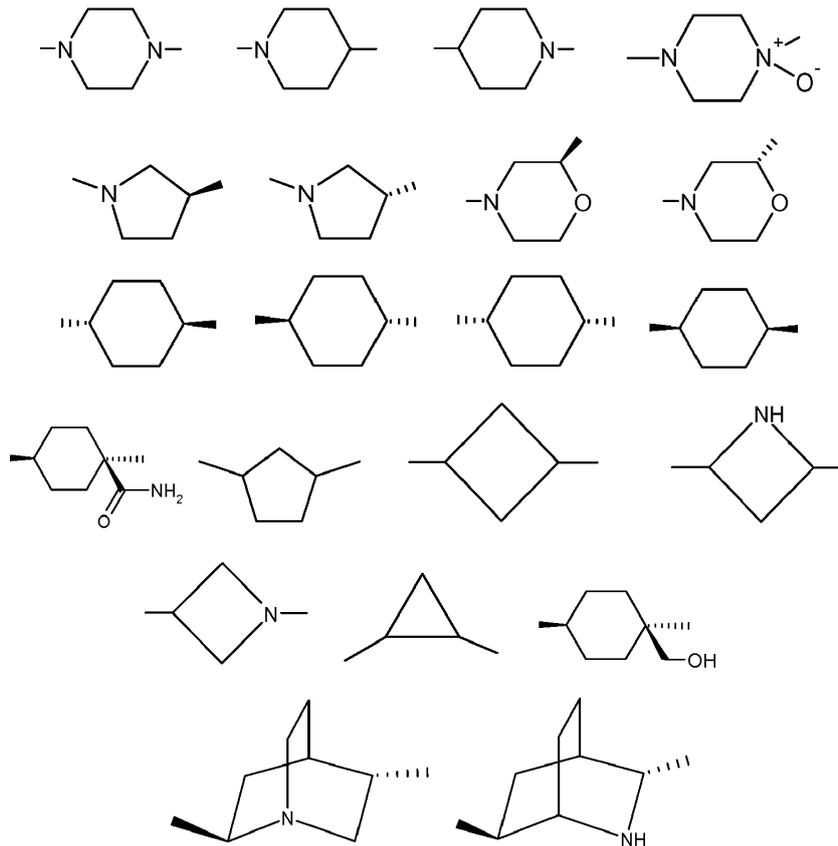
30 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un grupo cíclico que presenta una de las fórmulas siguientes:



35



5 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es un anillo que presenta una de las fórmulas siguientes:

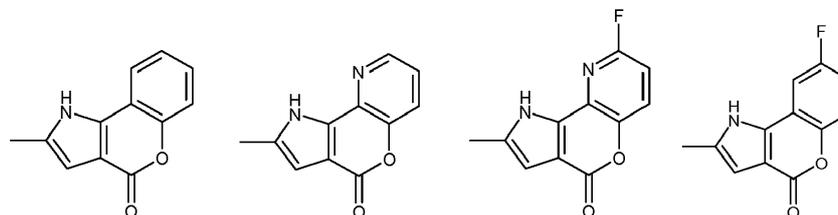


10

15

20

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es un grupo cíclico que presenta una de las fórmulas siguientes:



- 5 12. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores, una sal del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable o con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, un enantiómero del mismo, una sal de amonio cuaternario del mismo, o un N-óxido del mismo, y
- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte.
- 10 13. Compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores, para la utilización en medicina.
14. Compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores, para la utilización en el tratamiento de las infecciones bacterianas.
- 15 15. Compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores para la utilización según la reivindicación 14, en el que dichas infecciones bacterianas se seleccionan de entre el grupo que consiste en una infección de la piel, una infección mucosa, una infección ginecológica, una infección de las vías respiratorias (RTI), una infección del SNC, una infección gastrointestinal, una infección ósea, una infección cardiovascular, una infección de transmisión sexual o una infección de las vías urinarias.