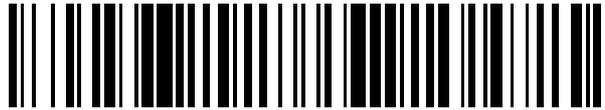


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 348**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4741** (2006.01)

**A61K 31/4743** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10793255 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2513115**

54 Título: **Antibióticos tricíclicos**

30 Prioridad:

**18.12.2009 EP 09179956**

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

**04.02.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 441 348 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

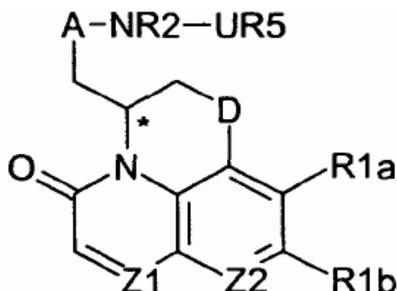
Antibióticos tricíclicos

5 La presente invención se refiere a compuestos antibacterianos de una nueva estructura química, a procedimientos para su fabricación y a su utilización como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Se han descrito hasta el momento varias categorías de derivados tricíclicos que muestran actividad antimicrobiana. Estos compuestos pueden ser útiles como antibióticos para el tratamiento de infecciones microbianas.

10

El documento WO2008/128953, por ejemplo, describe el compuesto de fórmula:



15

en la que Z1 y Z2 representan nitrógeno o CH (no) sustituido;  
R1a y R1b son hidrógeno, halógeno, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, etc;

D es -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-;

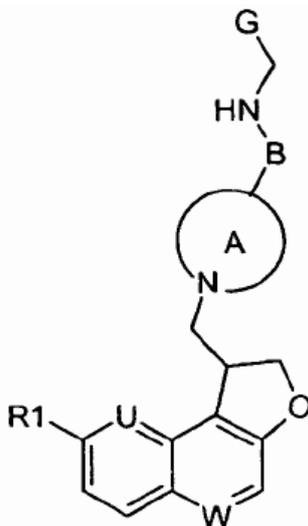
A es -CH<sub>2</sub>-CO-, CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CO-NH-, etc.;

R2 es hidrógeno, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, piperidinilo (no) sustituido, etc.; y

20

R5 es un sistema de anillo bicíclico, carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido.

El documento WO2009/128019 da a conocer otros ejemplos de compuestos antibióticos que tienen una estructura química tricíclica, compuesto de fórmula:



25

En la que U y W representan nitrógeno o CH (no) sustituido;

R1 es alcoxi, halógeno o CN;

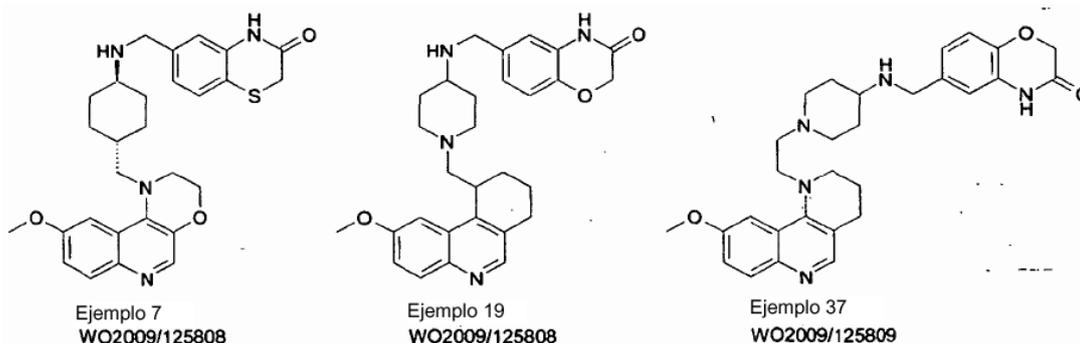
El anillo A representa pirrolidin-1, 3-diilo, piperidin-1,3-diilo o morfolin-2,4-diilo;

B es -CH<sub>2</sub>-; y

30

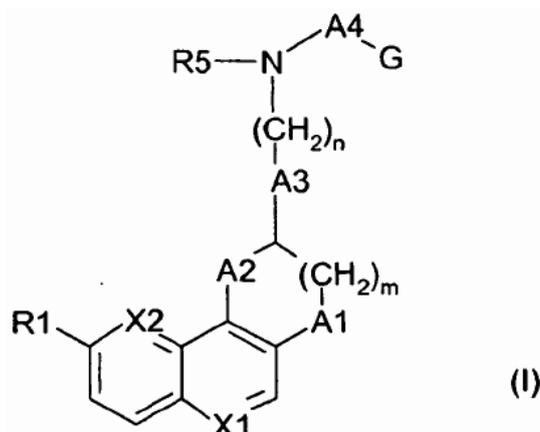
G es un sistema de anillo bicíclico heterocíclico.

Otros ejemplos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2009/152808 y WO2009/125809;



5 Tal como es conocido de modo general, la resistencia antimicrobiana contra los antibacterianos habitualmente disponibles está aumentando crecientemente. Incluso las cepas resistentes a multimedicamentos de bacterias Gram-negativas (especies *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Salmonella*) y organismos Gram-positivos (especies *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*) han aparecido y están resultando un problema de salud pública grave. El número de pacientes con infecciones para los que no existe terapia antibacteriana efectiva aumenta continuamente. Esta resistencia creciente de las bacterias patogénicas contra agentes antibacterianos conocidos, incluyendo resistencias múltiples, necesita una búsqueda continua de nuevas sustancias antibacterianas, en particular compuestos con nuevas características estructurales.

La presente invención da a conocer compuestos nuevos de este tipo, útiles para el tratamiento de infecciones microbianas, en particular nuevos compuestos tricíclicos con la siguiente fórmula general (I).



15 en la que  
 A1 representa -O-, -S- ó -N- R3;  
 A2 representa -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N- R4, -C(=O) ó -CH(O-R4)-;  
 A3 representa C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquileo; heterociclodiólo de 4 a 8 miembros saturados y no saturados con  
 20 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo grupo A3 es no sustituido o sustituido;  
 A4 representa C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquileo, C<sub>2</sub>- C<sub>4</sub>alquencileno, >C=O o un grupo seleccionado entre -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-, -  
 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O- y - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- enlazado al grupo adyacente NR<sub>5</sub>- a través del átomo de carbono; y  
 G representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y  
 R1 y R2 independientemente uno de otro representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre hidróxi,  
 25 halógeno, mercapto, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarboniloxi, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>alquilsulfoniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalquilcarboniloxi, C<sub>5</sub>- C<sub>6</sub>heterociclicarboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalcoxi, en los que los  
 grupos heteroalquilo, heteroalcoxi o heterociclico comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno,  
 oxígeno y azufre, en cuyos sustituyentes las fracciones alquilo son no sustituidas o sustituidas adicionalmente;  
 R3, R4 y R5 independientemente uno de otro representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;  
 30 X1 y X2 independientemente uno de otro representan un átomo de nitrógeno o CR<sub>2</sub> con la condición de que, como  
 mínimo, uno de X1 y X2 representa un átomo de nitrógeno;  
 m es 1; y la fracción (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> está opcionalmente sustituida por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; halógeno, carboxi, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi;  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) amino o acilamino  
 n es 0, 1 ó 2  
 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En estos nuevos compuestos, la cadena lateral está unida al sistema tricíclico a través de un nuevo punto de unión en comparación con los sistemas tricíclicos de los que ya se ha informado en patentes anteriores.

5 Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles, efectivos contra una serie de patógenos humanos y veterinarios incluyendo entre otros las bacterias y microbacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas.

10 Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen también enantiómeros y diastereoisómeros de dichos compuestos o sales. Además, en el contexto de los compuestos de la invención, el término "compuesto o compuestos o sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" está destinado a incluir también hidratos de solvatos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

15 Los compuestos de la invención muestran una potente actividad antibacteriana contra bacterias patógenas, en particular contra, como mínimo, una de las siguientes bacterias patógenas Gram-positivas y Gram-negativas, tales como staphylococci, streptococci, enterococci, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Acinetobacter baumannii*.

20 Los compuestos indicados a título de ejemplo en esta solicitud de patente muestran una concentración inhibitoria mínima (MIC) (mg/L) de menos de o igual a 8 mg/L contra, como mínimo, uno de los siguientes microorganismos: *Acinetobacter baumannii*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus faecium*.

25 La expresión "C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alquilo" o "C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquilo" respectivamente, se refiere preferentemente a grupos hidrocarburo saturados, de cadena recta o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n- butilo, iso- butilo, tert- butilo, n- pentilo, n- hexilo o 2, 2- dimetilbutilo. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo es preferente en general. En expresiones combinadas, tales como por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alqu(i)l) oxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilsulfoniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil-carboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalquil-carboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalcoxi, di (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil) amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilamina, aralquilo o heteroaralquilo, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo" se comprende de igual manera. Para los objetivos de la presente invención, los grupos alquilo pueden ser también sustituidos, por ejemplo, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, carboxi, OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, ciano o NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxicarbonilo o mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino, fenoxi, C<sub>5</sub>- C<sub>6</sub>heterociclilo o similares.

35 El término "C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes saturados de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, etileno 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,4-butileno y similares. De la misma manera, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes saturados de cadena recta o ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo, etendiilo, propendiilo, tales como por ejemplo, residuos prop-1-endiilo o prop-2-endiilo o butendiilo, tales como 1,4-but-1-enileno o 1,4-buta-1,3-dienileno.

45 La expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquilenilo" se refiere de manera preferente a grupos cíclicos bivalentes saturados o parcialmente no saturados (por ejemplo, grupos cíclicos que tienen uno, dos o más dobles enlaces, tales como el grupo cicloalquilenilo), grupo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7, especialmente 5 ó 6 átomos de carbono del anillo. En este caso, el término "cicloalquilenilo" está destinado a incluir grupos aromáticos. La expresión C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>cicloalquilenilo se refiere además a grupos en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino o por grupos OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, ciano o NO<sub>2</sub>, así por ejemplo, a residuos bivalentes de cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexanona o ciclohexanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalquilenilo son ciclobutileno, ciclohexileno, ciclohexileno, ciclohexileno, ciclohexileno, ciclohexileno.

55 La expresión "heterociclodiiilo" utilizada en esta descripción se refiere preferentemente a un grupo cíclico de 4 a 8 miembros bivalente, saturado o no saturado, tal como se ha definido anteriormente en relación con la definición de cicloalquilenilo (incluyendo grupos heteroaromáticos bivalentes, tales como por ejemplo, pirazol-diiilo) en los que uno o varios átomos del anillo (preferentemente 1, 2 ó 3) han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente uno de otro por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, preferentemente por un átomo de nitrógeno. La expresión "heterociclodiiilo" se refiere preferentemente además, a grupos en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o bien por grupos carboxi, alquilo, alcoxi o mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquilo) amino o por OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, ciano o grupos NO<sub>2</sub>. Se pueden citar como ejemplos piperidin-diiilo, piperazin-diiilo, morfolin-diiilo, pirrolidin-diiilo, tetrahidrotiofenil-diiilo, tetrahidropiran-diiilo, tetrahidrofuran-diiilo o 2-pirazolin-diiilo. Son preferibles los grupos saturados de 4-6 miembros heterociclodiiilos en los que uno o varios átomos de carbono del anillo han sido sustituidos por un átomo de oxígeno, o preferentemente, un átomo de nitrógeno.

65

La expresión "arilo" utilizada en esta descripción, se refiere preferentemente a un grupo aromático que contiene uno o varios anillos y de 6 a 14 átomos de carbono del anillo, preferentemente de 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono del anillo. La expresión "arilo" se refiere además a grupos tales en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente unos de los otros, por alquilo, átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alcoxi mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino, OH, NH<sub>2</sub>, ciano o NO<sub>2</sub>. Se puede citar como ejemplos fenilo, 4-metil- fenilo, 4-tert-butil-fenilo; 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-4-(trifluorometil)- fenilo; naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilino, 3-nitro-fenilo o 4-hidroxifenilo.

La expresión "heteroarilo" utilizada en esta descripción se refiere preferentemente a un grupo aromático que contiene uno o varios anillos y de 5 a 14 átomos del anillo, preferentemente de 5 a 10 (preferentemente 5, 6, 8, 9 ó 10) átomos del anillo y que contiene uno o varios átomos, (preferentemente 1, 2, 3 ó 4) de oxígeno, nitrógeno o azufre del anillo. La expresión "heteroarilo" se refiere además a grupos en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino, OH, SH, NH<sub>2</sub>, ciano, NO<sub>2</sub> o grupos heterarilo no sustituidos. Son ejemplos los grupos piridilo, imidazolilo, tiofenilo, tieno [3, 2- b] tiofenilo, benzo [b] tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, pirazolilo e isoquinolinilo.

Se pueden utilizar otros anillos fusionados a los grupos arilo y heteroarilo, tal como se han definido anteriormente, en particular otros grupos cicloalcano y/o en particular heterocicloalcano.

Para los objetivos de esta invención, el término "cicloalcano" se refiere preferentemente a un grupo cíclico saturado o parcialmente no saturado, que contiene uno o varios, por ejemplo, uno o dos anillos y de 3 a 14 átomos de carbono por anillo, preferentemente de 3 a 10, más preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono por anillo. El término "cicloalcano" se refiere además a grupos tales en los que uno de los átomos o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino o por grupos OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, ciano o NO<sub>2</sub>, así por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalcano son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexadieno.

La expresión "heterocicloalcano" utilizada en esta descripción se refiere preferentemente a grupo cicloalcano, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o varios, preferentemente 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo, han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Un grupo heterocicloalcano tiene preferentemente 1 ó 2 anillos que contienen de 3 a 10, más preferentemente 5 ó 6 átomos del anillo. La expresión heterocicloalcano se refiere además a grupos en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos cada uno de ellos independientemente de los otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos carboxi, alquilo, alcoxi, mono- o di (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) amino o por grupos OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, ciano o NO<sub>2</sub>. Son ejemplos piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, tiomorfolina, tetrahidrotiofeno, [1, 4] dioxano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano o pirazolina y asimismo lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos, tales como por ejemplo, morfolin- 3- ona o tiomorfolin- 3- ona.

La expresión "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

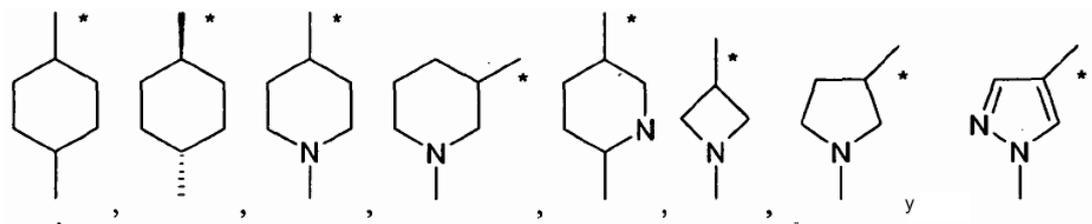
Algunos compuestos de fórmula (I) pueden contener uno, dos o más centros de quiralidad. La presente invención comprende, por lo tanto, tanto los enantiómeros puros como la totalidad de diastereoisómeros puros y asimismo mezclas de los mismos en cualquier proporción de mezcla. Además, la presente invención incluye también todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula general (I) y mezclas de los mismos. La presente invención incluye además todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I). Son preferibles los compuestos de fórmula (I) en los que X1 representa un átomo de nitrógeno y X2 representa un grupo CR<sub>2</sub>, en particular CH.

Son particularmente preferentes además los compuestos de una invención en los que R1 es seleccionado entre halógeno y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, en particular fluoro y metoxi.

Son adicionalmente preferentes los compuestos según la invención, en los que R1 es seleccionado entre hidrógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>heteroalquilcarbonilo, C<sub>5</sub>- C<sub>6</sub>heterociclicarbonilo.

El grupo R2 de los compuestos, según la presente invención, se selecciona preferentemente entre hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alcoxi.

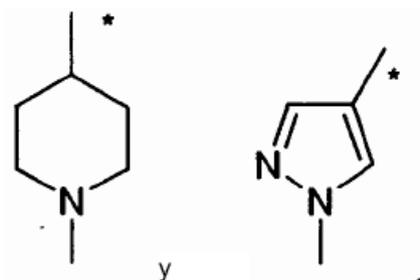
Otro grupo preferente de compuestos, según la presente invención, son aquellos en los que A3 representa un grupo seleccionado entre C<sub>5</sub>- C<sub>6</sub>cicloalquileo no sustituido y heterociclodio de 4 a 6 miembros, no sustituido, saturado, comprendiendo uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos, en particular los compuestos de fórmula (I) en los que A3 se selecciona entre :



en las que  
\* indica la unión del grupo  $(CH_2)_n$  en la fórmula (I).

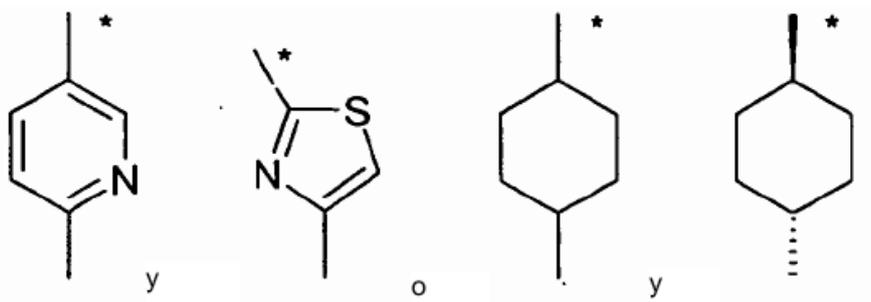
5

Más preferentemente A3 es



Otras realizaciones preferentes de A3 incluyen, por ejemplo:

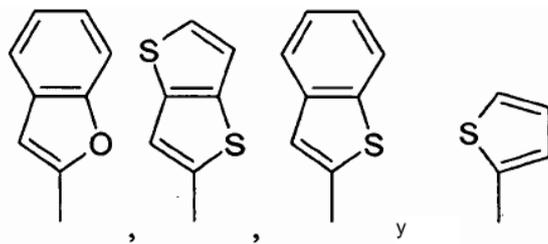
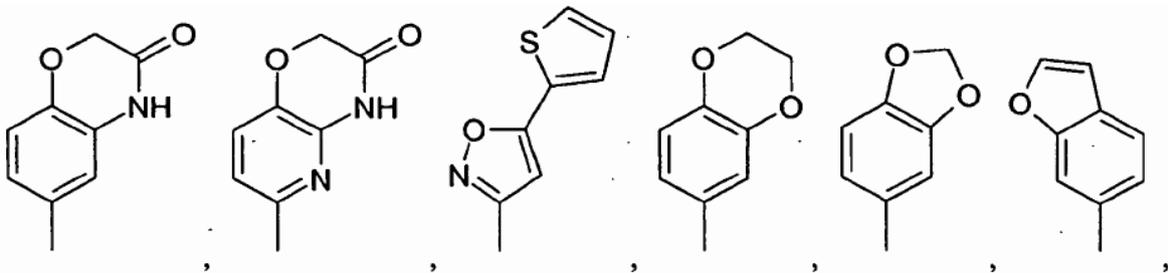
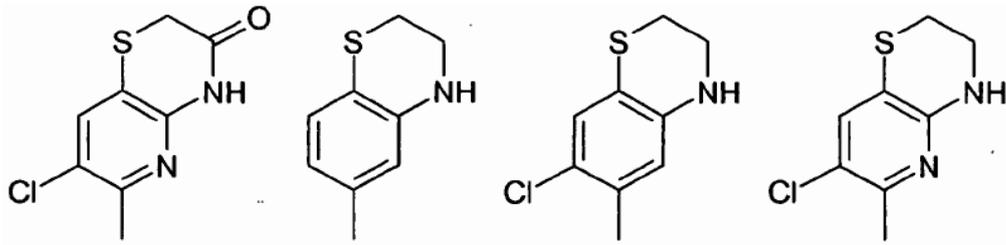
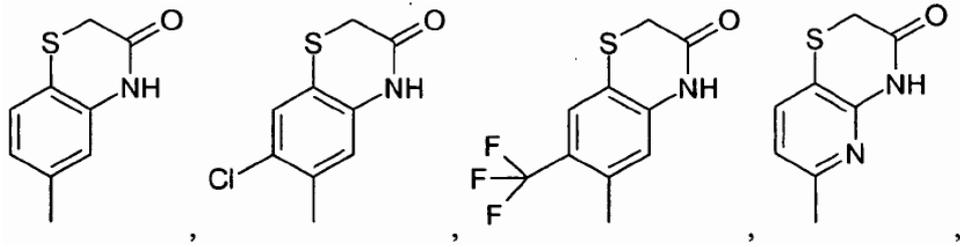
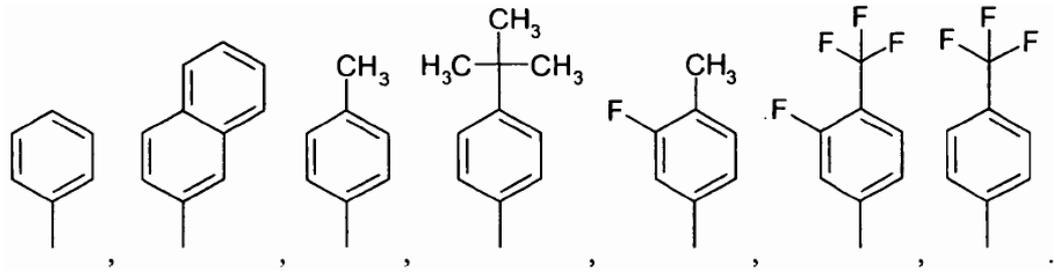
10



Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula (I) en los que A3 es no sustituido o sustituido por grupos seleccionados entre hidroxilo,  $C_1$ - $C_4$ alquilo y carboxilo.

15 El grupo G de la fórmula (I) representa preferentemente un grupo  $C_6$ - $C_{10}$ arilo que es no sustituido o sustituido adicionalmente por uno o varios átomos de halógeno, en particular cloro o flúor, y/o grupos  $C_1$ - $C_4$ alquilo de cadena recta o ramificada que pueden estar opcionalmente sustituidos además por grupos fluoro, tal como por ejemplo trifluorometilo; o un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, comprendiendo heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, cuyo grupo fenilo o grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros son no sustituidos o sustituidos por uno o varios átomos de halógenos, en particular grupos cloro o fluoro, y/o grupos  $C_1$ - $C_4$ alquilo de cadena recta o ramificada que pueden estar opcionalmente sustituidos por grupos fluoro, tal como por ejemplo, trifluorometilo o por un grupo no sustituido heteroarilo de 5 ó 6 miembros, a cuyo grupo fenilo o grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar fusionado opcionalmente de forma adicional un anillo bencénico o un anillo heteroareno de 5 ó 6 miembros, que es no sustituido o sustituido por uno o varios átomos de halógeno, en particular grupos cloro o fluoro y/o grupos  $C_1$ - $C_4$ alquilo de cadena recta o ramificada que pueden estar sustituidas además de forma opcional por grupos fluoro, tales como por ejemplo, trifluorometilo o un anillo heterocicloalcano, que comprende seis átomos del anillo y heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y opcionalmente un grupo =O como sustituyente.

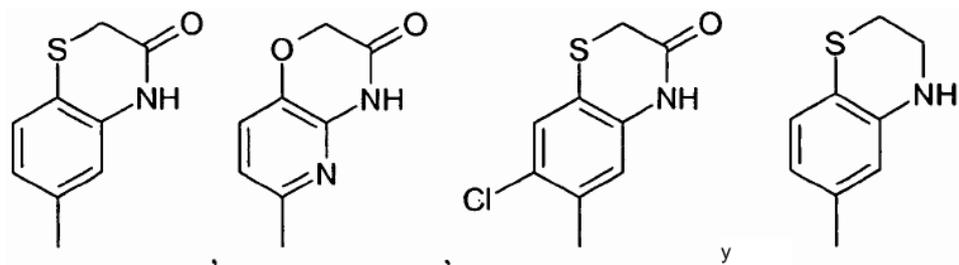
30 Son especialmente preferentes como grupo G los siguientes grupos:



5

Más preferentemente, G se selecciona de los grupos de fórmula:

10



Son particularmente preferentes teniendo en cuenta la actividad antibacteriana, los compuestos de fórmula (I) en los que A1 representa -O- ó -S- y A2 representa -O- ó -CH<sub>2</sub>-.

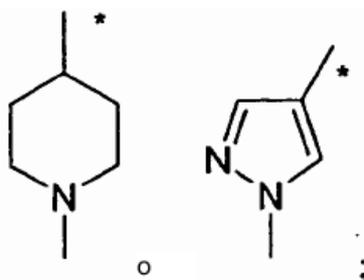
5 Son particularmente preferentes también los compuestos de fórmula (I) en los que R3 y R4 son átomos de hidrógeno.

Son también preferentes los compuestos de fórmula (I) en los que R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

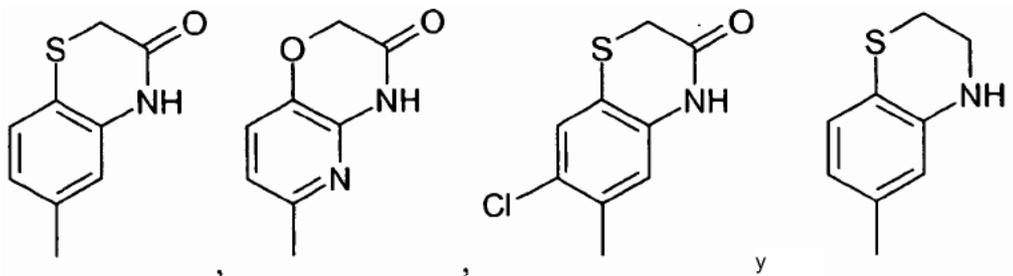
10 Los compuestos de fórmula (I) en los que n es 0 son otro grupo más preferente de los compuestos de la presente invención.

15 Las preferencias antes mencionadas se pueden combinar también en cualquier forma posible y todas estas combinaciones se consideran realizaciones de la presente invención. Una realización específica de la presente invención es el grupo de compuestos de fórmula (I) que tiene 2 o más, preferentemente todos, las características específicas siguientes en combinación.

- 20 (a) X1 es un átomo de nitrógeno y X2 es CH;  
 (b) A1 es -S- o preferentemente -O-;  
 (c) A2 es -CH<sub>2</sub>-;  
 (d) A3 es



25 (e) G se selecciona de un grupo de fórmula:



- 30 (f) n es 0;  
 (g) A4 es C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquileo, en particular metileno; o >C=O;  
 (h) R1 es C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxi, en particular metoxi.

También son preferentes compuestos de fórmula (I) en los que X1 representa un átomo de nitrógeno y X2 representa un átomo de nitrógeno.

35

Son adicionalmente preferentes los compuestos según la invención, en los que R1 es C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>alquilo.

Otro grupo preferente de los compuestos, según la presente invención, son aquellos en los que A3 representa un grupo seleccionado entre heterociclodios no sustituidos o sustituidos, saturados o no saturados, de 4 a 6 miembros, comprendiendo uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Son adicionalmente preferentes los compuestos de fórmula (I) en los que A3 es no sustituido o está sustituido por grupos seleccionados entre C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxi, ciano, animocarbonilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquil) aminocarbonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxicarbonilo, ácido carboxílico.

Son especialmente preferentes en su actividad antibacteriana los compuestos de fórmula (I) en los que A1 representa -O- ó -S- y A2 representa -CH<sub>2</sub>- ó -NH-.

Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) las sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o sales de ácidos orgánicos, tales como sales de los ácidos metan-sulfónico, p-toluensulfónico, ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, sales de amonio o sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, sales de metilamina, dimetilamina, trietilamina, piperidina, etilendiamina, lisina, hidróxido de colina, meglumina, morfolina o arginina.

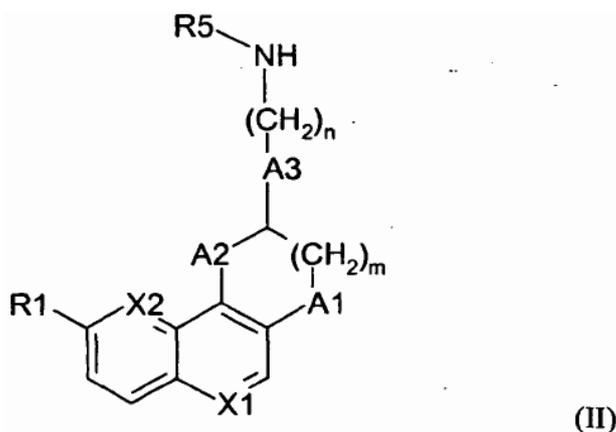
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser también solvatados, especialmente hidratados. El solvatado y la hidratación pueden tener lugar, por ejemplo, durante el proceso de preparación. Los compuestos de acuerdo con la invención, se consideran, por lo tanto, que comprenden hidratos y solvatos.

Los compuestos, según la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos de los mismos, pueden ser preparados, por ejemplo, por uno de los procedimientos (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) ó (h) que se describen a continuación, seguido, si es necesario, por:

eliminación de grupos protectores;  
formación de una sal farmacéuticamente aceptable; o bien  
formación de un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

#### Procedimiento (a):

En esta variante de procedimiento se prepara un compuesto de fórmula I por reacción de un compuesto de fórmula II



(II)

con un compuesto de fórmula III  
G-A4b-L0

(III)

en cuyas fórmulas

X1, X2, R1, R5, A1, A2, A3, G, m y n son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula I,

L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,

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

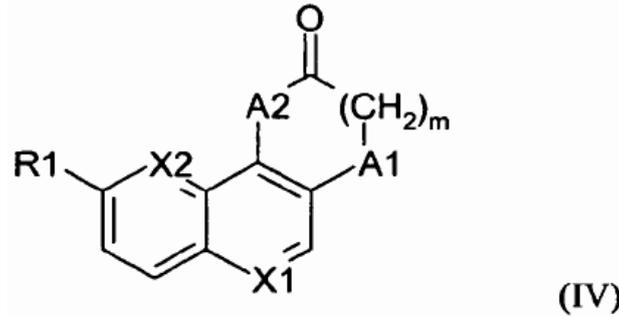
A4b no existe o representa C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>2</sub>- C<sub>3</sub>alqueniлено o un grupo seleccionado entre CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertos casos, L0 puede requerir activación apropiada para permitir la reacción de compuestos de fórmulas II y III, tal como se describe más adelante de forma detallada.

Procedimiento (b):

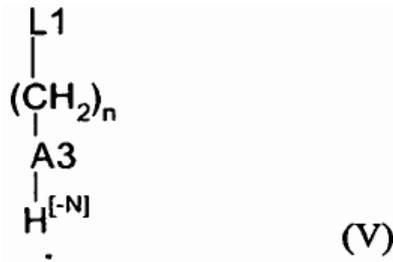
5

En este procedimiento, se prepara un compuesto de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV

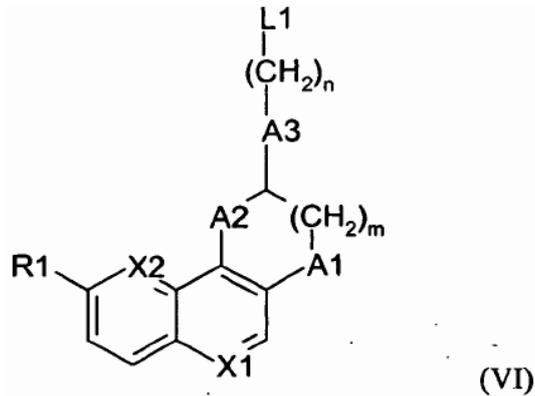


con un compuesto de fórmula V

10



para generar un compuesto de fórmula VI



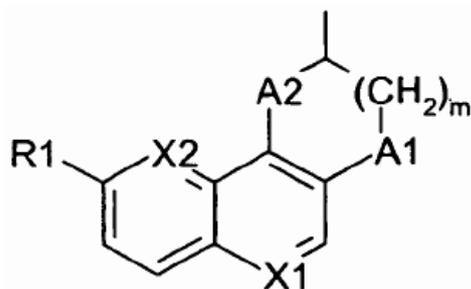
15

en cuyas fórmulas

X1, X2, R1, A1, A2, m y n son igual que en la fórmula I,

A3 es un grupo heterociclodifileno no sustituido o sustituido, saturado o no saturado, de 4 a 8 miembros, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo, como mínimo, uno de dichos heteroátomos un átomo de nitrógeno estando enlazado el grupo A3 a la fracción

20



mediante un átomo de nitrógeno del anillo de A3,

H<sup>[-N]</sup> de la fórmula V representa un átomo de hidrógeno unido a dicho átomo de nitrógeno del anillo de A3 y L1 es nitro o N(R5)E.

5 Cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro es reducido a un grupo amino y el derivado de amino obtenido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III

G-A4b-L0 (III):

10 en la que G, A4b y L0 se definen tal como anteriormente para el proceso (a).

Cuando L1 es N(R5)E,

entonces R5 es igual que en la fórmula I, y

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

Cuando E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III

G-A4b-L0 (III):

20 en la que G, A4b y L0 son los definidos anteriormente.

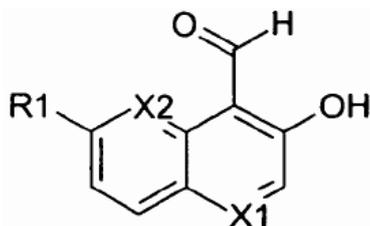
Asimismo, L0 puede en ciertos casos, requerir una activación apropiada para permitir la conexión del intermediario desprotegido y el compuesto de fórmula III.

Procedimiento (c):

25 Esta variante de procedimiento se puede utilizar para la fabricación de compuestos de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, en los que A1 es -O- y A2 es -CH<sub>2</sub>-.

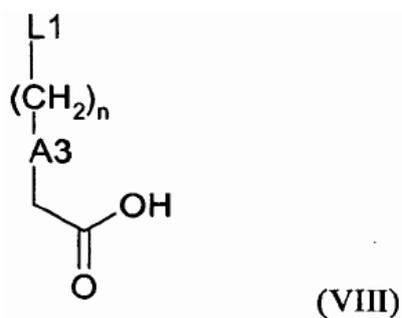
En este procedimiento, un compuesto de fórmula VII

30

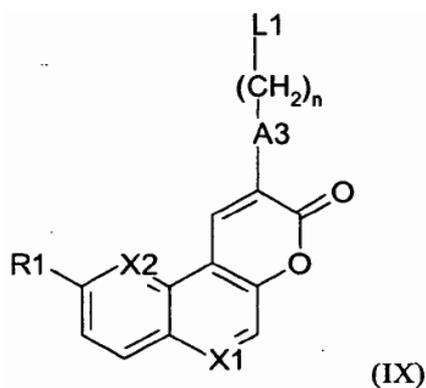


(VII)

es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula VIII

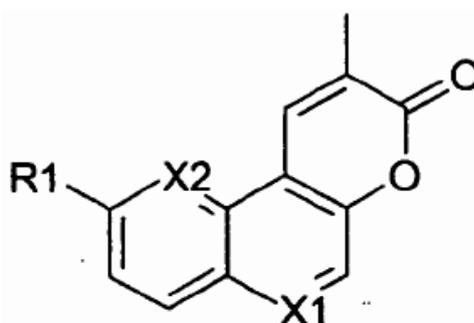


para generar un compuesto de fórmula IX



- 5 en cuyas fórmulas  
 X1, X2, R1 y n son iguales que en la fórmula I,  
 A3 es un grupo heterociclodiólo de 4 a 8 miembros, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, con 1, 2 ó 3  
 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo, como mínimo, uno de dichos heteroátomos  
 un átomo de nitrógeno estando unido el grupo A3 a la fracción

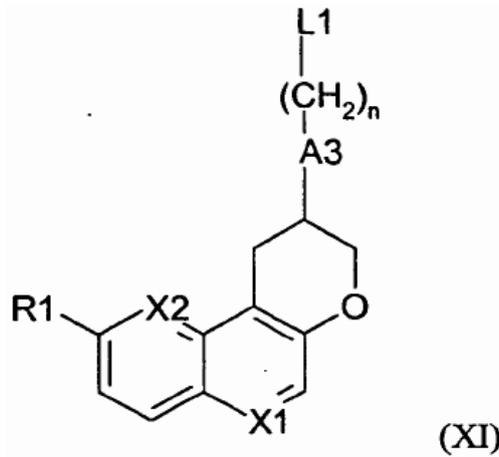
10



en la fórmula IX con intermedio de un átomo de nitrógeno del anillo de A3,  
 encontrándose enlazado dicho heteroátomo de nitrógeno de A3 al terminal -CH<sub>2</sub>-COOH en el compuesto de fórmula  
 VIII,

- 15 L1 es nitro o N(R5)E,  
 R5 es igual que en la fórmula I, y  
 E es un grupo PG1 amino protector o un grupo de fórmula-A4-G, en el que  
 A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I.

- 20 El compuesto de fórmula IX es reducido y ciclizado para generar un compuesto de fórmula XI



en la que X1, X2, R1, A3, L1 y n son los definidos anteriormente.

El compuesto de fórmula XI es finalmente transformado y obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III

5

G-A4b-L0 (III):

en la que G, A4b y L0 son los definidos anteriormente para generar un compuesto de fórmula I según los procedimientos descritos en el procedimiento (b).

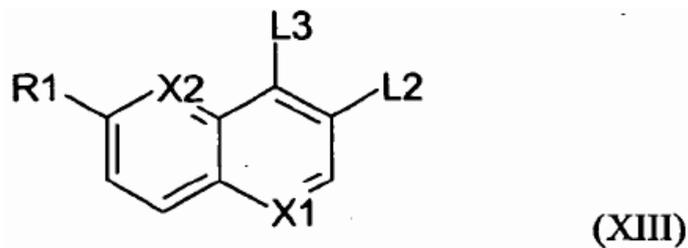
10

Procedimiento (d):

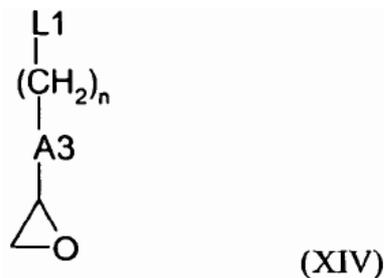
Esta variante de procedimiento puede ser utilizada para la fabricación de compuestos de fórmula I, tal como se han definido anteriormente, en los que A2 es- O- ó- N- R4.

15

En esta variante, un compuesto de fórmula XIII

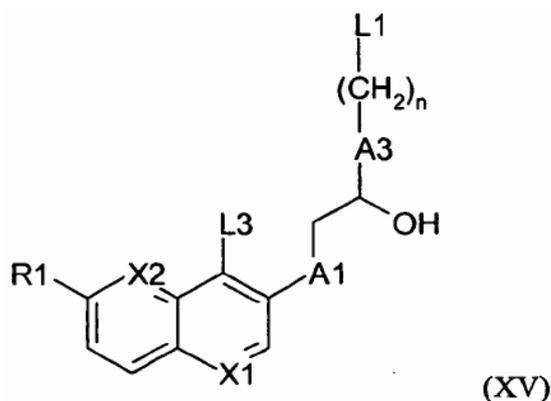


es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula XIV



20

para generar un compuesto de fórmula XV



en cuyas fórmulas

A1, A3, R1, R4, X1, X2 y n son iguales que en la fórmula I,

L1 es nitro o N(R5)E,

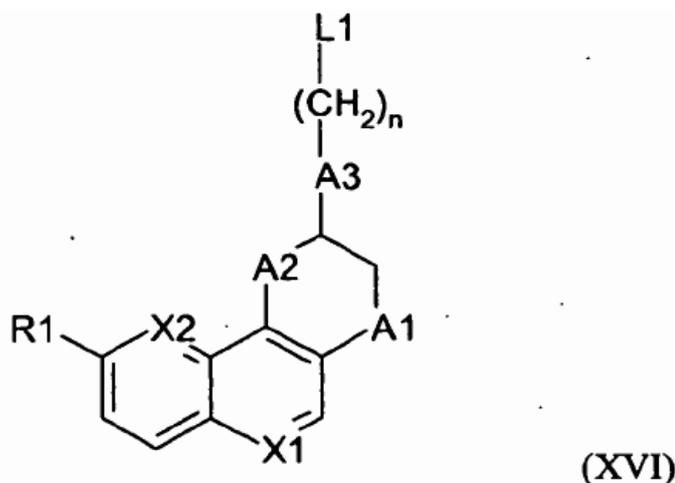
5 R5 es igual que en la fórmula I, y

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

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

L2 es -A1-H,

10 L3 es un átomo de halógeno o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo amino protector, siendo convertido a continuación dicho compuesto de fórmula XV en el compuesto de fórmula XVI



en la que A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 y n son los definidos anteriormente, y

cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro es reducido a un grupo amino y el grupo amino obtenido es reaccionado con un

15 G-A4b-L0 (III),

en la que

L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,

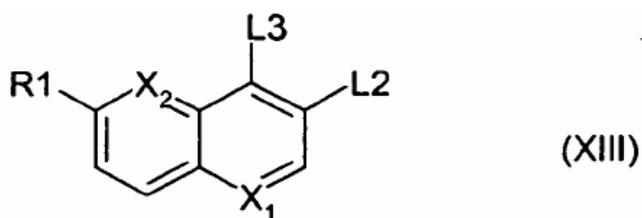
Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y

20 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>alquilenilo o un grupo seleccionado entre CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- y

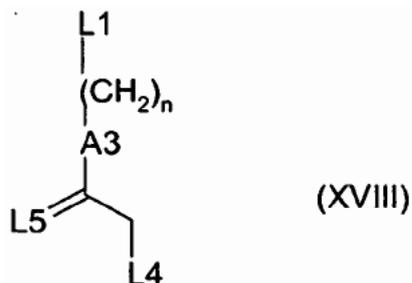
CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G con intermedio de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o bien cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

Procedimiento (e):

25 Esta variante de procedimiento se puede utilizar para la fabricación de compuestos de fórmula I en los que A2 es -CH<sub>2</sub>- ó -N- R4. En esta variante, un compuesto de fórmula XIII

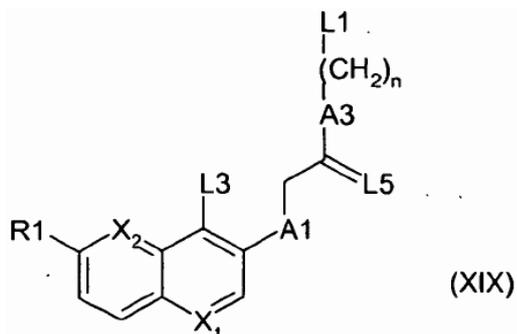


es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula XVIII



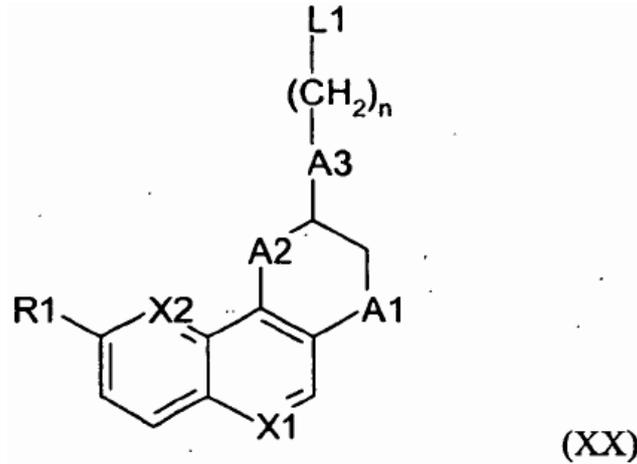
5

para generar un compuesto de fórmula XIX



en cuyas fórmulas

- 10 X1, X2, R1, A1, A3 y n son los definidos anteriormente para la fórmula I,  
 L1 es nitro o N(R5)E,  
 R5 es igual que en la fórmula I, y  
 E es un grupo amino protector PG1 o un grupo de fórmula -A4-G, en el que  
 A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I;
- 15 L2 es -A1-H,  
 L3 es un átomo de halógeno o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo amino protector (tal como aliloxycarbonilo,  
 benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo o bencil),  
 L4 es un átomo de halógeno,  
 L5 es CH<sub>2</sub> ó O.
- 20 El compuesto de fórmula XIX es transformado además y ciclizado para generar un compuesto de fórmula XX



en la que A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 y n son los definidos anteriormente.

5 El compuesto de fórmula XX es transformado finalmente y obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III

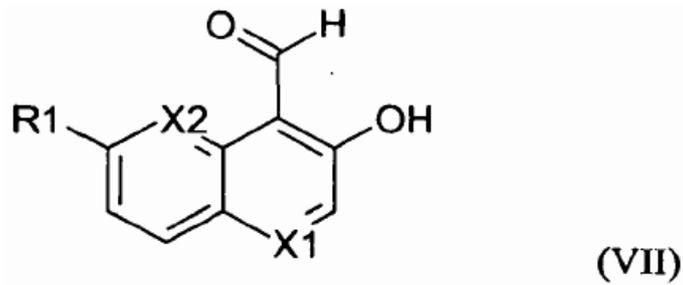


10 en el que G, A4b y L0 son los definidos anteriormente para generar un compuesto de fórmula I siguiendo los procesos descritos en el procedimiento (b).

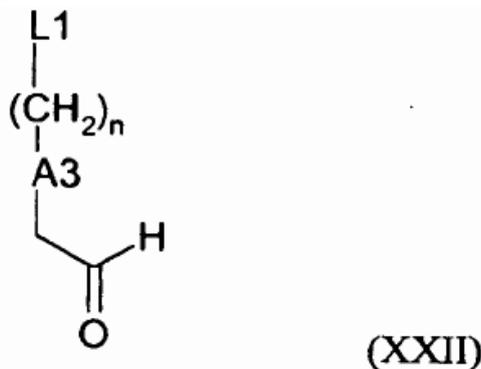
Procedimiento (f):

15 Esta variante de procedimiento se puede utilizar para la fabricación de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, en los que A1 es -O- y A2 es -CH<sub>2</sub>-.

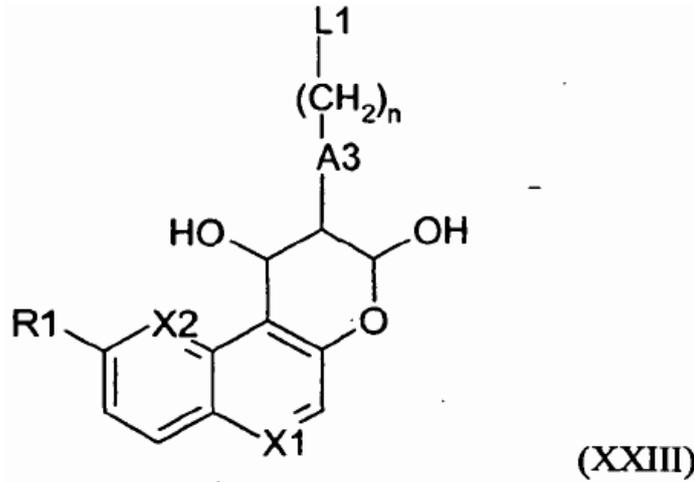
En este procedimiento, un compuesto de fórmula VII



se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XXII



20 para generar un compuesto de fórmula XXIII



en cuyas fórmulas

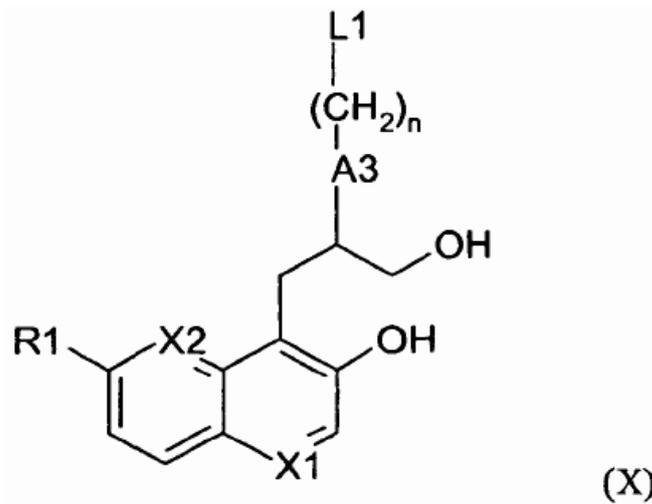
X1, X2, R1, A3 y n son iguales que en la fórmula I,

L1 es nitro o N(R5)E,

5 R5 es igual que en la fórmula I, y

E es un grupo amino protector PG1 o un grupo de fórmula -A4- G, en el que A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I.

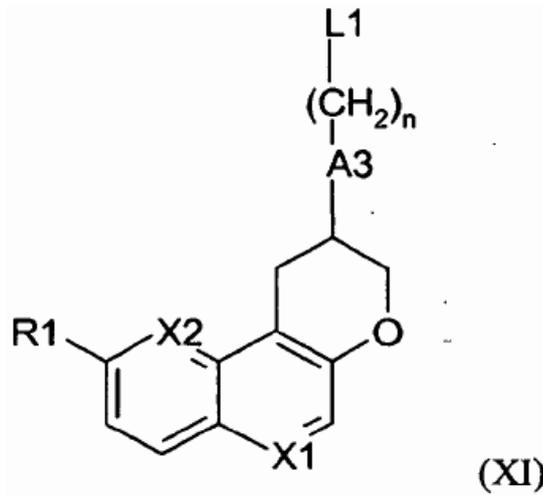
El compuesto de la fórmula XXIII es convertido a continuación en un compuesto de fórmula X



10

en la que X1, X2, R1, A3, L1 y n son los definidos anteriormente.

El compuesto de fórmula X es transformado además en el compuesto de fórmula XI



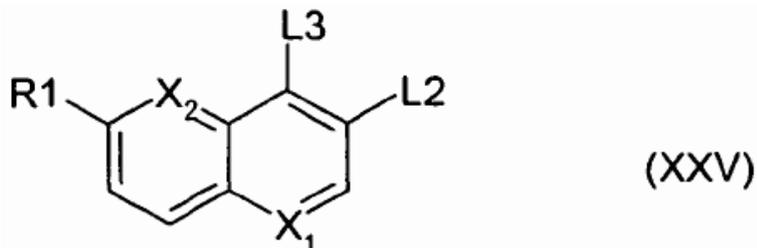
en la que X1, X2, R1, A3, L1 y n son los definidos anteriormente.

5 Dicho compuesto de fórmula XI es convertido finalmente en un compuesto de fórmula I de acuerdo con los procesos descritos en los procedimientos (b) y (c).

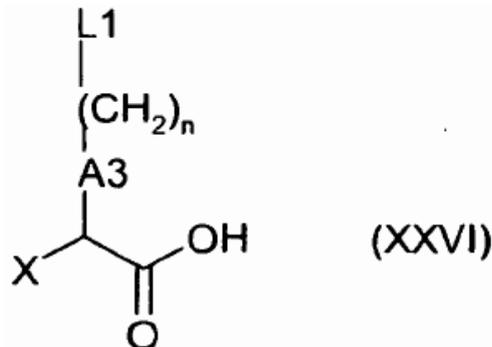
Procedimiento (g):

10 Esta variante de procedimiento puede ser utilizada para la fabricación de compuestos de fórmula I, en los que A1 es -N-R3 y A2 es -O-.

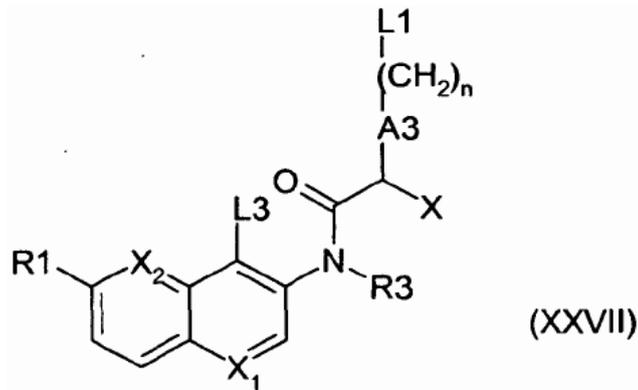
En esta variante, un compuesto de fórmula XXV



se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XXVI



15 para generar un compuesto de fórmula XXVII



en cuyas fórmulas

X1, X2, A3, R1, R3 y n son los definidos anteriormente para la fórmula I,  
L1 es nitro o N(R5)E,

5 R5 es igual que en la fórmula I, y

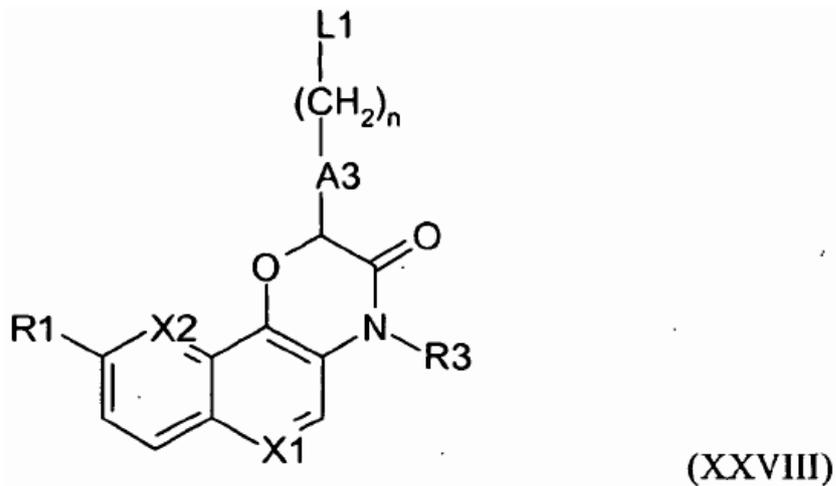
E es un grupo amino protector PG1 o un grupo de fórmula -A4- G, en el que  
A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I,

L2 es -NHR3 ó -N(R3)PG2 en la que PG2 es un grupo amino protector,

10 L3 es -OH ó -OPG3 en la que PG3 es un grupo fenol protector (tal como bencilo, alilo, tetrahidropiraniolo, tert-butil dimetilsililo),

X es un átomo de halógeno.

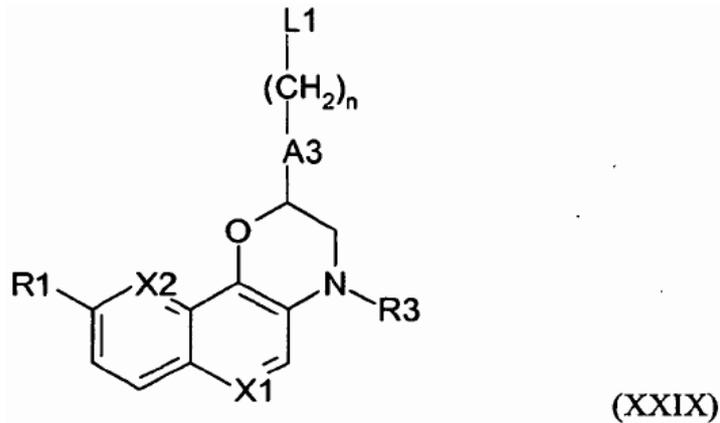
El compuesto de fórmula XXVII es transformado adicionalmente y ciclizado para generar un compuesto de fórmula XXVIII



15

en la que A3, X1, X2, L1, R1, R3 y n son los definidos anteriormente.

Dicho compuesto de fórmula XXVIII es reducido a continuación en el compuesto de fórmula XXIX



en la que A3, X1, X2, L1, R1, R3 y n son los definidos anteriormente.

El compuesto de fórmula XXIX es transformado finalmente y obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III

5

G-A4b-L0 (III),

en la que G, A4b y L0 son los definidos anteriormente, para generara un compuesto de fórmula I siguiendo los procesos descritos en el procedimiento (b).

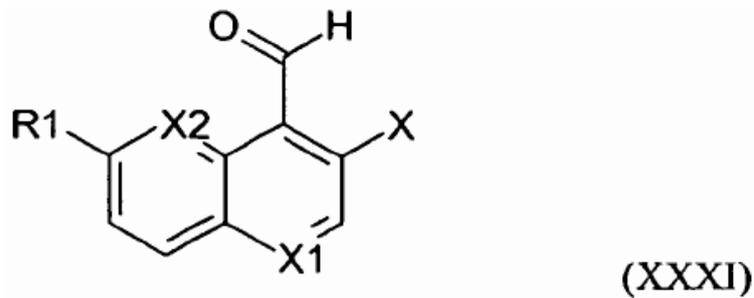
10

Procedimiento (h):

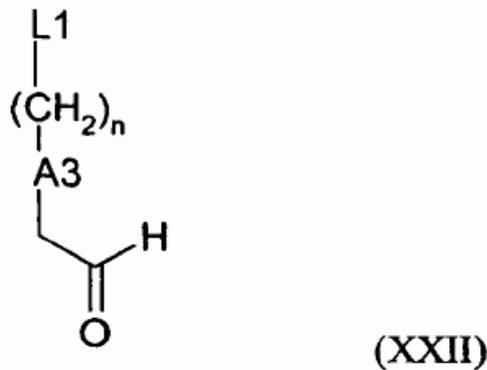
Esta variante del procedimiento se puede utilizar para la fabricación del compuesto de fórmula I, tal como se han definido anteriormente, en los que A1 es -N-R3 y A2 es -CH<sub>2</sub>-.

15

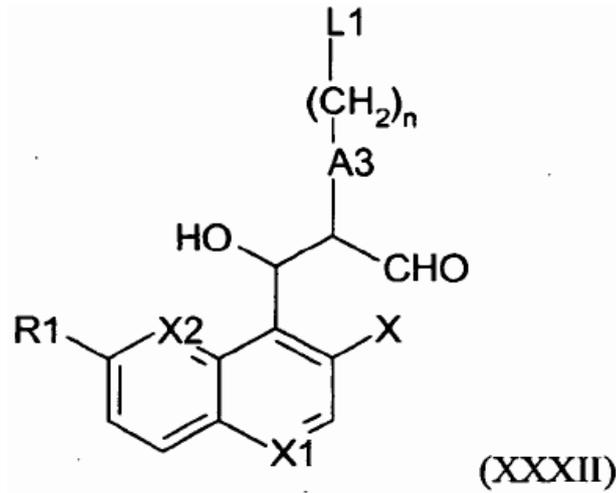
En este procedimiento, un compuesto de fórmula XXXI



se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XXII



20 para generar un compuesto de fórmula XXXII



en cuyas fórmulas

X1, X2, R1, A3 y n son iguales que en la fórmula I,

L1 es nitro o N(R5)E,

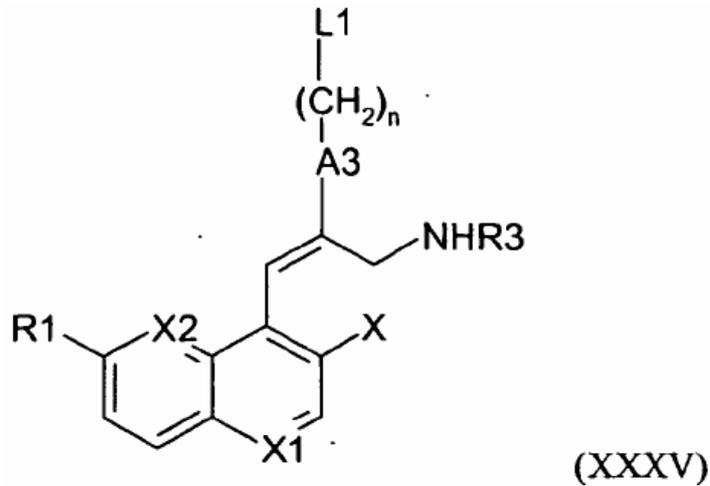
R5 es igual que en la fórmula I, y

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

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

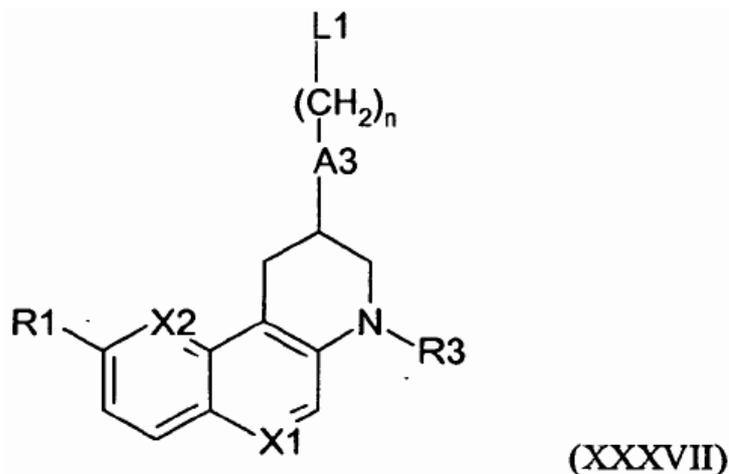
X es un átomo de halógeno

El compuesto de fórmula XXXII es convertido además en un compuesto de fórmula XXXV



en el que X1, X2, R1, R3, A3, L1 y n son los definidos anteriormente.

El compuesto de fórmula XXXV es ciclizado adicionalmente y reducido para generar un compuesto de fórmula XXXVII



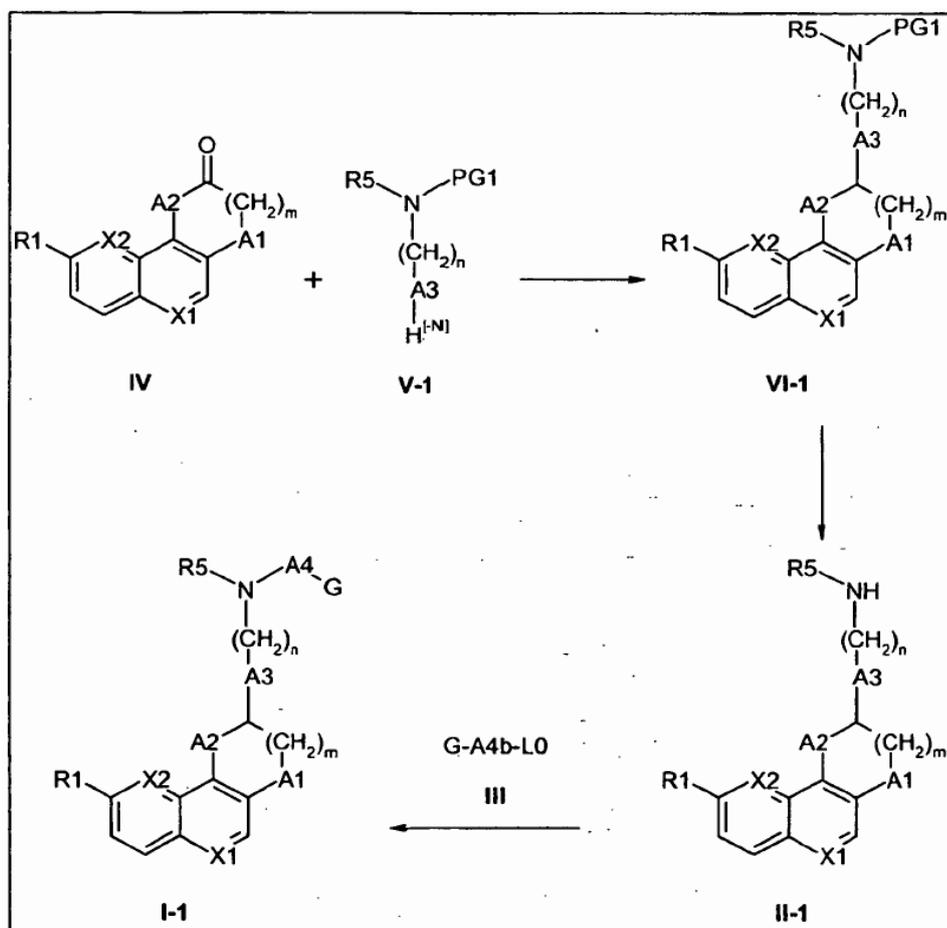
en el que X1, X2, R1, R3, A3, L1 y n son los definidos anteriormente.

5 Dicho compuesto de fórmula XXXVII es convertido finalmente en el compuesto de fórmula I siguiendo los procesos descritos en el procedimiento (b).

10 Los materiales iniciales necesarios para los procedimientos sintéticos que se han descrito, si no se encuentran a disposición comercialmente, se pueden preparar por procedimientos descritos en la literatura científica o se podrían preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente utilizando adaptaciones de procesos que se han dado a conocer en la literatura científica. El lector puede acudir además a la obra *Advanced Organic Chemistry*, 5a Edición, por J. March y M. Smith, publicada por John Wiley & Sons, 2001, para orientación general sobre condiciones de reacción y reactivos.

15 Además, en algunas de las reacciones mencionadas puede ser necesario o detectable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con prácticas estándar (a efectos ilustrativos consultar *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Edición, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicada por John Wiley & Sons, 1999).

20 Los grupos protectores pueden ser eliminados en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en esta técnica, o se pueden eliminar durante un proceso o etapa posterior de reacción.



Esquema 1

En el esquema 1, PG1 es un grupo amino protector (tal como aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), tert-butoxicarbonilo (Boc) o bencilo) y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula V-1 se obtienen habitualmente por reacción de la amina libre correspondiente con alilo, fluorenilmetilo o bencilo cloroformato o con di-tert-butil dicarbonato en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, bicarbonato sódico, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o imidazol. También se pueden proteger como derivados de N-bencilo por reacción con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato sódico o trietilamina. De manera alternativa, los derivados de N-bencilo se pueden obtener por aminación reductora en presencia de benzaldehído. Otras estrategias para introducir otros grupos amino protectores se han descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Edición, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999.

La reacción de aminación reductora entre cetonas de fórmula IV y aminas de fórmula V-1 para generar compuestos de fórmula VI-1, se conduce en un sistema disolvente que permite la eliminación del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del disolvente azeótropo en agua o presencia de agentes secantes tales como cribas moleculares, sulfato magnésico o sulfato sódico). Dicho disolvente es de manera típica tolueno, n-hexano, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano o una mezcla de disolventes tales como metanol-1, 2-dicloroetano. La reacción puede ser catalizada por trazas de ácido (usualmente ácido acético). La imina intermediaria es reducida a continuación o simultáneamente con un agente reductor apropiado (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico; R.O. y M.K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 8, p. 25-78) o por hidrogenación sobre un metal noble catalizado, tal como paladio o carbón activado. La reacción es llevada a cabo solamente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $110^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$ . La reacción también puede ser llevada a cabo en un recipiente. También se puede llevar a cabo en disolventes próticos, tal como metanol o agua en presencia de complejo picolino-borano (Tetrahedron, 2004, 60, 7899).

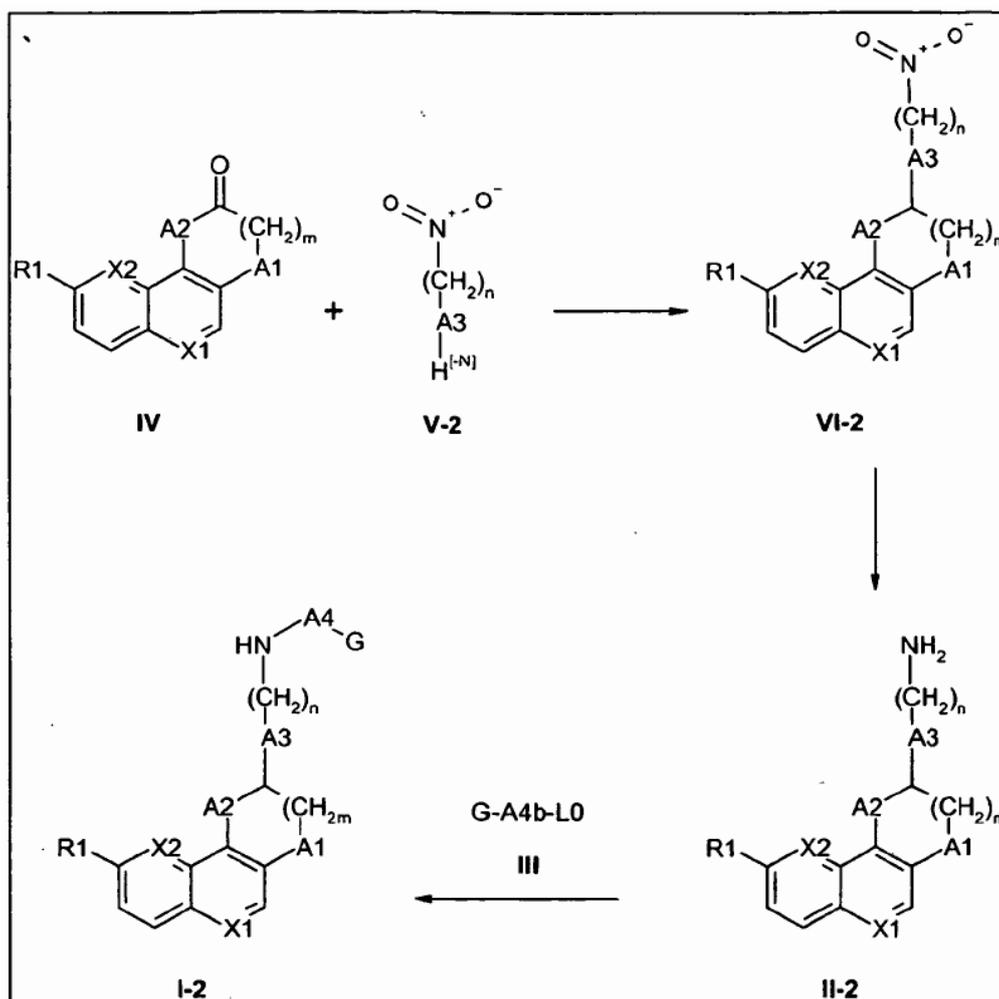
La eliminación del grupo protector PG1 en compuestos de fórmula VI-1 se lleva a cabo en condiciones estándar para generar compuestos de fórmula II-1. Por ejemplo, los bencil carbamatos se desprotegen por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio o hidróxido de paladio sobre carbón activado). El grupo Boc es eliminado en condiciones ácidas, tales como ácido clorhídrico en un disolvente orgánico, tal como metanol, dioxano o acetato de etilo o ácido trifluoroacético solo o diluido en un disolvente, tal como diclorometano. El grupo Alloc es eliminado en presencia de una sal de paladio, tal como acetato de paladio o tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y un barredor de cationes de alilo, tal como morfolina, pirrolidina, dimedona o tributilestaño entre 0°C y 70°C en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Las aminas protegidas mediante N-benciloo son desprotegidas por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, hidróxido de paladio sobre carbón activado). El grupo protector Fmoc es eliminado a continuación en condiciones básicas suaves, tales como morfolina o piperidina diluida en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. Otros métodos generales para eliminar grupos amina protectores se han descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Edición, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicada por John Wiley & Sons, 1999.

Se pueden obtener compuestos de fórmula I-1 en los que A4 es CH<sub>2</sub> mediante aminación reductora entre el intermediario II-1 y un compuesto de fórmula III en el que L0 es -CHO siguiendo procesos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula VI-1.

De manera alternativa, compuestos de fórmula I-1 en los que A4 es -CH<sub>2</sub>- pueden ser obtenidos a partir de la amina intermediaria II-1 por reacción con un compuesto de fórmula III en el que L0 es CH<sub>2</sub>Y e Y es un grupo saliente, tal como mesilato, tosilato, triflato o halógeno a una temperatura entre -20°C y 100°C en un disolvente aprótico seco tal como diclorometano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido o tetrahidrofurano con o sin una base inorgánica, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio o una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La formación del mesilato, tosilato o triflato se puede conseguir haciendo reaccionar el alcohol correspondiente con cloruro de metansulfonilo o anhídrido metansulfónico, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de trifluorometansulfonilo o anhídrido trifluorometansulfónico, respectivamente, en presencia de una base tal como trietilamina o similar en un disolvente aprótico seco tal como piridina, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano entre -30°C y 80°C.

Se pueden obtener compuestos de fórmula I-1 en los que A4 es >C (=O)- a partir de la amina intermediaria II-1 por reacción con un derivado de ácido carboxílico III (L0=COOH), en presencia de un agente activante tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida, con la adición opcional de 1-hidroxibenzotriazol. Otros agentes de acoplamiento adecuados pueden ser utilizados tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 2-etoxi-1-etoxicarbonilo-1, 2-dihidroquinolina, carbonildiimidazol o dietilfosforilcianuro. Opcionalmente, una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina pueden ser añadidas para llevar a cabo el acoplamiento. El acoplamiento peptídico es llevado a cabo a una temperatura entre -20°C y 100°C en un disolvente inerte, preferentemente un disolvente aprótico seco tal como diclorometano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y cloroformo. De manera alternativa, el ácido carboxílico puede ser activado por conversión en su correspondiente clorhidrato (por reacción con oxalil cloruro o tionil cloruro) o su correspondiente éster activado, tal como N-hidroxisuccinimidilo éster (*Org. Process Res. & Dev.*, 2002, 863) o benzotiazolil tioéster (*J. Antibiotics*, 2000, 1071). La entidad activada generada puede reaccionar a una temperatura entre -20°C y 100°C con un compuesto de fórmula II-1 en un disolvente aprótico tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano para obtener un compuesto de fórmula I-1. Opcionalmente, se puede añadir para llevar al acoplamiento una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, hidróxido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico.

En el esquema 1, el acoplamiento de compuestos de fórmulas generales IV y V-1, seguido de una etapa de desprotección e introducción final del sustituyente A4-G permite una generación de compuestos de fórmula I-1. Alternativamente, el grupo protector PG1 de los compuestos de fórmula V-1 puede ser eliminado, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente y el producto de esta reacción puede ser obligado a reaccionar con uno de los compuestos de fórmula III tal como se ha definido anteriormente. A continuación, estos intermediarios son convertidos en compuestos de fórmula I-1 siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula VI-1.



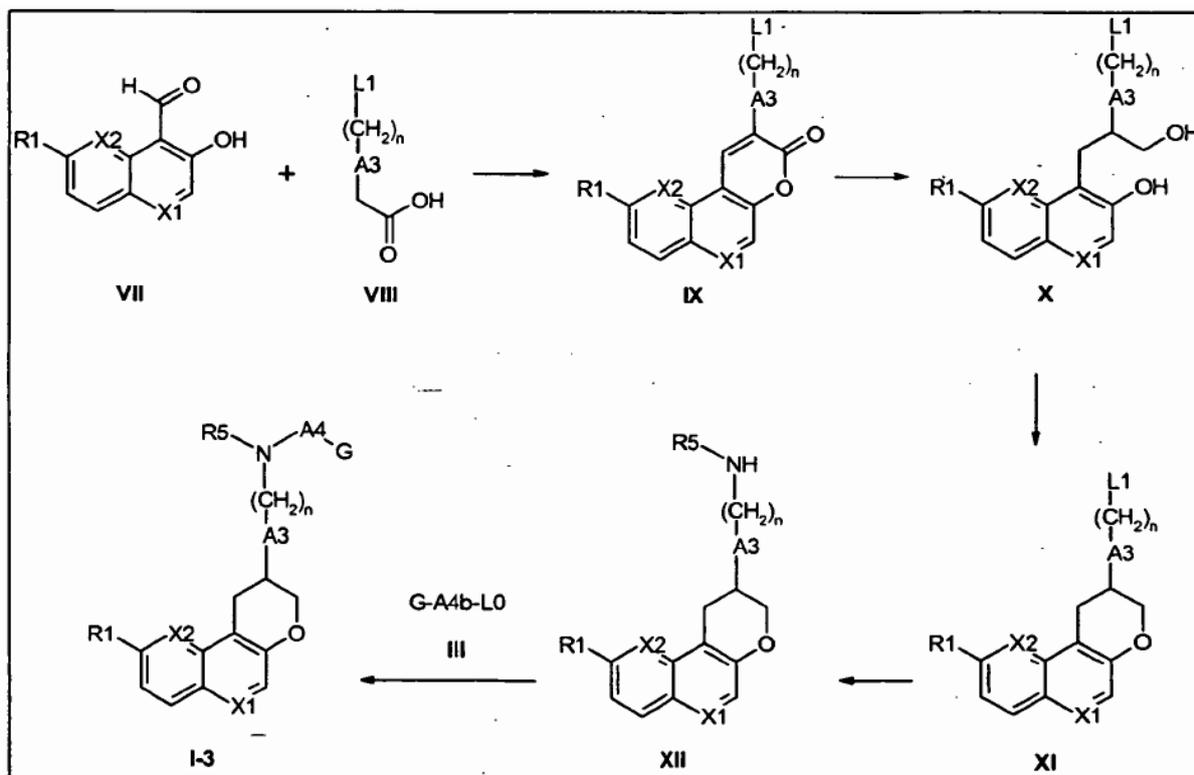
En el esquema 2, todos los símbolos tienen el mismo significado que en la fórmula I o en el esquema 1.

5 La reducción de los compuestos nitro de fórmula VI-2 para generar compuestos amino de fórmula II-2 se lleva a cabo utilizando métodos estándar. Son agentes reductores típicos que pueden ser utilizados para dicha reacción, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de aluminio y litio o borhidruro sódico en presencia de cloruro de cobalto (II) o cloruro de níquel (II) o un metal tal como hierro o zinc en medio ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético. De manera alternativa, el grupo nitro puede ser reducido a la amina por hidrogenación sobre un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono activado, níquel de Raney u óxido de platino. La reacción de hidrogenación catalítica puede ser llevada a cabo en un disolvente tal como etanol, metanol o acetato de etilo a temperatura ambiente. Además, otros reactivos tales como una amalgama de aluminio o sulfato ferroso pueden ser también utilizados para la reducción del grupo nitro.

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

20 Alternativamente, tal como es el caso del esquema 1, el grupo nitro de los compuestos de fórmula V-2 puede ser reducido de acuerdo con procedimientos descritos anteriormente y el producto de esta reacción puede ser reaccionado a continuación con uno de los compuestos de fórmula III definidos anteriormente. A continuación, estos intermediarios son convertidos en compuestos de fórmula I-2 siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula VI-2.

25 Los compuestos de fórmula I en los que A1 representa O y A2 es  $-\text{CH}_2-$  se pueden obtener tal como se resume en el siguiente esquema 3.



Esquema 3

En el esquema 3 todos los símbolos son los definidos anteriormente.

El acoplamiento de compuestos de fórmulas generales VII y VIII permite la generación de compuestos de fórmula IX. La reacción tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio y una base tal como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-eno. El acoplamiento es llevado a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 100 °C en un disolvente inerte, preferentemente un disolvente aprótico seco, tal como diclorometano, acetonitrilo o N, N-dimetilformamida.

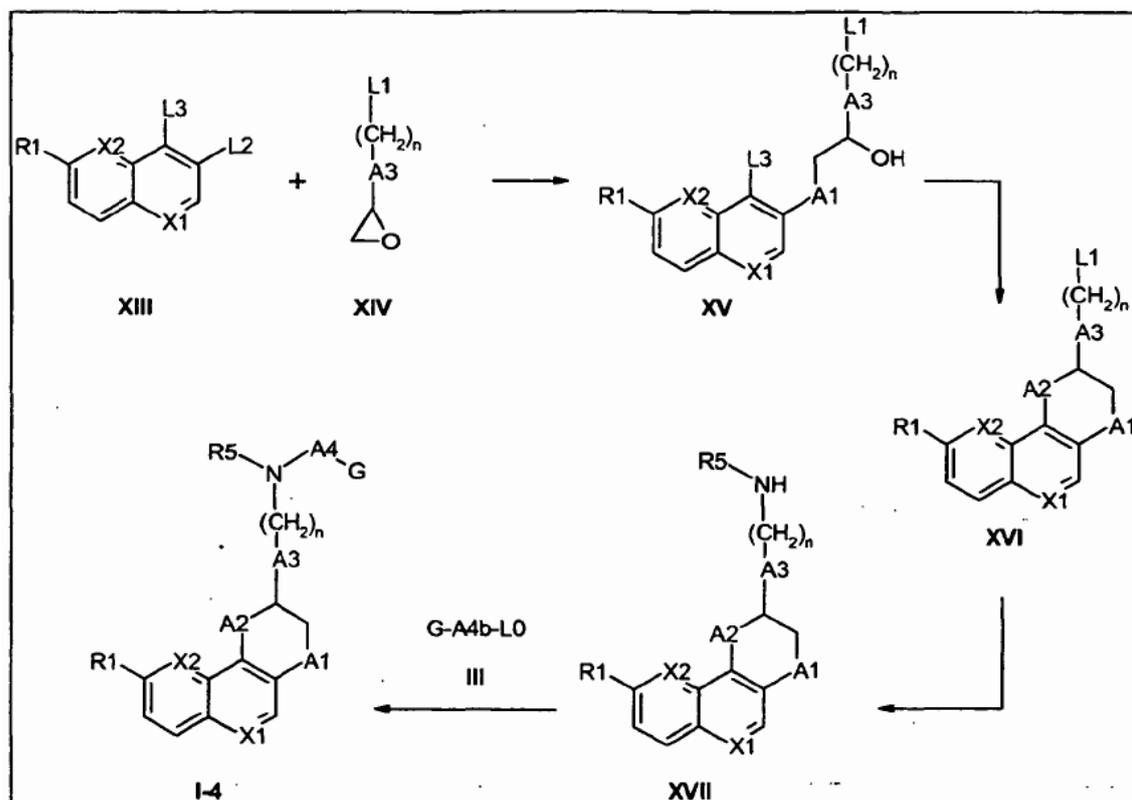
Los ésteres de fórmula IX son reducidos además para generar compuestos de fórmula X. La reducción es llevada a cabo con un agente reductor tal como un boro o hidruro de aluminio como agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano entre -20°C y 80°C. De manera alternativa, la función éster es hidrolizada en su correspondiente ácido utilizando un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio en agua o una mezcla de agua con disolventes polares próticos o apróticos orgánicos, tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol entre -10°C y 80°C. El ácido carboxílico resultante es reducido adicionalmente en el alcohol correspondiente utilizando un derivado de borano, tal como complejo de borano-tetrahidrofurano en un disolvente tal como tetrahidrofurano entre -10°C y 80°C.

Los compuestos de fórmula XI pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula X a través de un acoplamiento de Mitsunobu (ver O.Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1). La reacción es llevada a cabo, por ejemplo, en presencia de dietil o diisopropil azodicarboxilato y trifenilfosfino en un amplio rango de disolventes, tales como N, N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1, 2-- dimetoxietano o diclorometano y con un amplio rango de temperaturas (entre -20°C y 60°C). La reacción puede ser llevada a cabo también utilizando trifenilfosfino soportado por un polímero.

En el esquema 3, para todas las otras etapas, se pueden seguir los procedimientos descritos anteriormente para los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-3.

De manera alternativa, igual que en el caso de los esquemas 1 y 2, un grupo protector PG1 o el grupo nitro de los compuestos de fórmula VIII se puede eliminar o reducir, respectivamente, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, y el producto de esta reacción puede ser reaccionado con uno de los compuestos de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente. A continuación, estos intermediarios son convertidos en compuestos de fórmula I-3 siguiendo los métodos descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmulas IX, X, XI.

Los compuestos de fórmula I en los que A1 representa -O-, -S- o -N-R3 y A2 es -O- o -N-R4 se pueden obtener tal como se ha resumido en el siguiente esquema 4.



Esquema 4

- 5 En el esquema 4, X1, X2, R1, R5, A1, A3, A4, G y n s son iguales que en la fórmula I, L1 es el definido anteriormente, A2 es -O- o -N-R4, L2 es -OH-, -SH o -NHR3,
- 10 L3 es un átomo de halógeno o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo protector amino (tal como aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo o bencilo).

15 La reacción entre compuestos de fórmula XIII y epóxidos de fórmula XIV para generar compuestos de fórmula XV es llevado a cabo en ausencia o en presencia de una base, tal como carbonato potásico, cloruro amónico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o alternativamente en presencia o en ausencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro estánico o trifluoruro de boro en un amplio rango de disolventes tales como N,N-dimetilformamida, tetracloruro de carbono, diclorometano, etanol y dentro de un amplio rango de temperaturas (entre 0°C y 120°C).

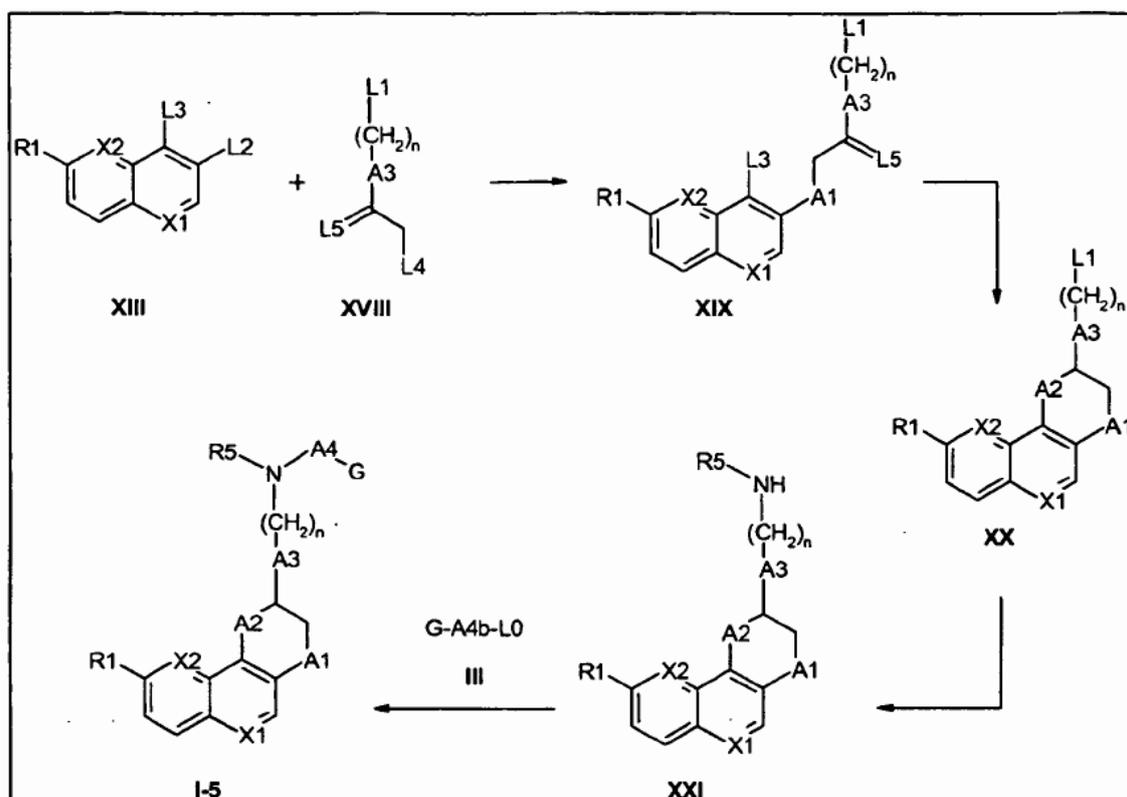
20 Los compuestos de fórmula XVI en los que A2 es -O- pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula XV en los que L3 es un átomo de halógeno. La reacción intramolecular es llevada a cabo en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C.

25 Los compuestos de fórmula XVI en los que A2 es -N- R4 se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula XV en los que L3 es -N(R4) PG2. El alcohol es transformado en primer lugar en su correspondiente acetona por oxidación, según las condiciones previstas por Swern y otros, J. Org. Chem., 1978, 43, 2480- 2482), Dess Martin (ver D. B. Dess y J. C. Martin, J. Org. Chem., 1983, 48, 4155) o Jones (ver E. R. H. Jones y otros, J. Chem. Soc., 1953, 457 y 2548 y 3019). Otros métodos se describen en Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional Group Preparations; 2a Edición, R. C. Larock, Wiley- VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Sección de aldeídos y cetonas p. 1235- 1236 and 1238- 1246. Esta etapa de oxidación es seguida por la eliminación del grupo protector PG2 de acuerdo con condiciones estándar previamente descritas para la preparación de compuestos de fórmula II-1. En esta fase se lleva a cabo la aminación reductora intramolecular siguiendo procedimientos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula VI-1.

De manera alternativa, se obtienen los compuestos de fórmula XVI en los que A2 es -N- R4 a partir de compuestos de fórmula XV en los que L3 es -N (R4) PG2 por transformación en primer lugar del alcohol en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato o triflato siguiendo condiciones estándar anteriormente descritas para la preparación de compuestos I-1. En esta etapa, se elimina en primer lugar el grupo protector PG2 siguiendo condiciones estándar anteriormente descritas para la preparación de compuestos de fórmula II-1 y se lleva a cabo ciclización posterior en presencia de una base tal como carbonato potásico o hidruro sódico en un disolvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C.

En el esquema 4, para todas las demás etapas se pueden seguir los procedimientos descritos con los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-4.

Los compuestos de fórmula I en los que A1 representa -O-, -S- o -N-R3 y A2 es -CH2- o -N-R4 se pueden obtener tal como se resume en el siguiente esquema 5.



Esquema 5

En el esquema 5, X1, X2, R1, R3, R4, R5, A1, A3, A4, G y n son igual que en la fórmula I, L1 es el definido anteriormente,

A2 es -CH2- o -N-R4,

L2 es -OH-, -SH o -NHR3,

L3 es un átomo de halógeno, -NHR4 o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo protector amino (tal como aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo o bencilo).

L4 es un átomo de halógeno,

L5 es CH2 u O.

La reacción entre compuestos de fórmula XIII y haluros de fórmula XVIII para generar compuestos de fórmula XIX es llevada a cabo en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o hidruro sódico en un disolvente aprótico seco, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a una temperatura que varía entre -20°C y 80°C.

Los compuestos de fórmula XX en los que A2 es -CH2- se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula XIX en los que L3 es un átomo de halógeno y L5 es CH2. La reacción de acoplamiento entre moléculas es llevada a cabo en presencia de paladio catalizador, tal como acetato de paladio (II) y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano a una temperatura que varía entre 20°C y 120°C. La

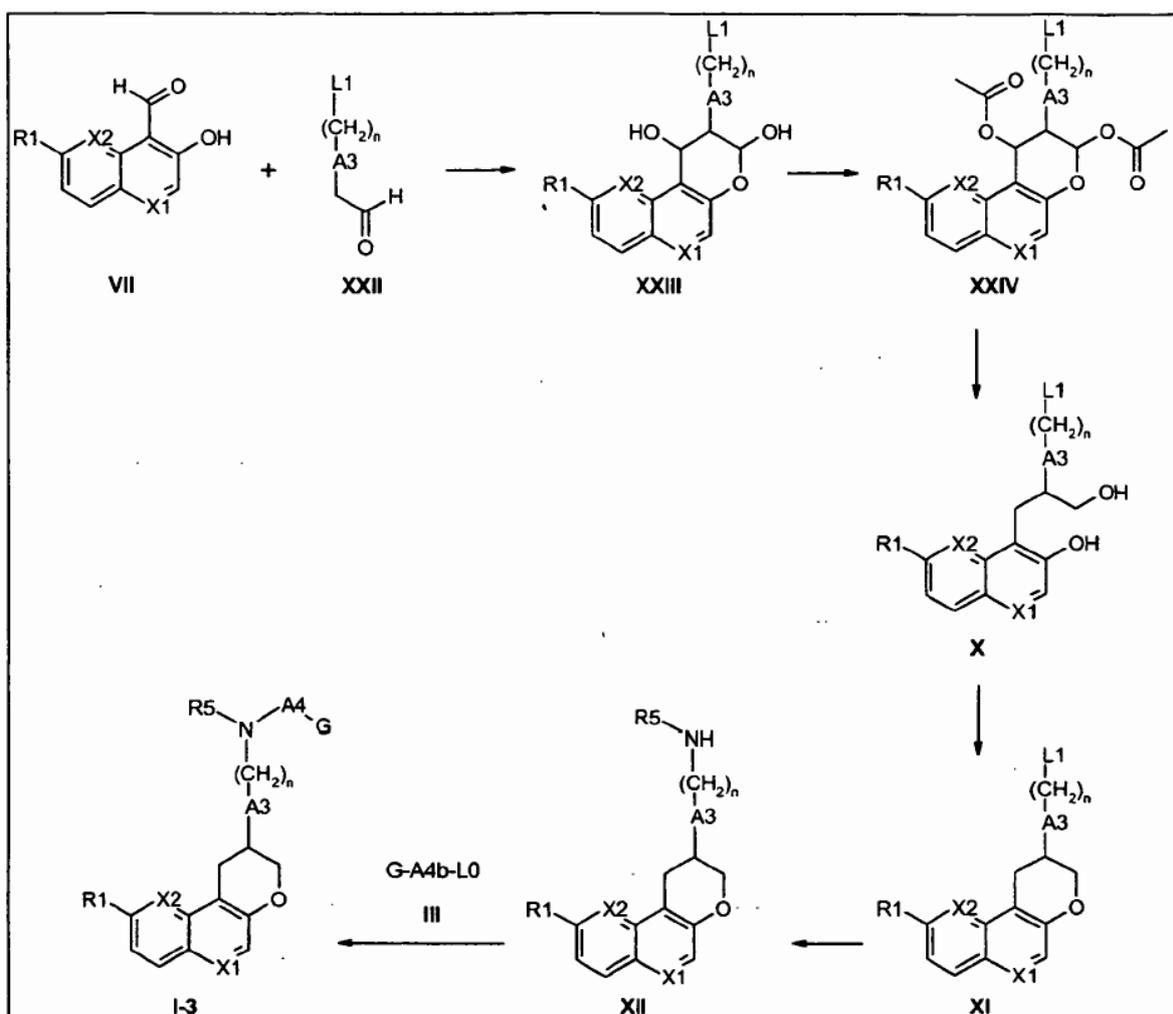
reducción adicional por hidrogenólisis sobre un metal noble como catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono activado) permite la generación de compuestos de fórmula XX.

5 Los compuestos de fórmula XX en los que A2 es -N-R4 se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula XIX en los que L3 es -NHR4 o -N(R4)PG2 y L5 es O. Cuando L3 es -N(R4)PG2, el grupo protector PG2 es eliminado en primer lugar siguiendo condiciones estándar previamente descritas para la preparación de los compuestos de fórmula II-1. En esta etapa, se lleva a cabo la aminación reductora intramolecular siguiendo procedimientos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de fórmula VI-1.

10 De manera alternativa, se pueden obtener compuestos de fórmula XX en los que A2 es -N-R4 a partir de compuestos de fórmula XIX en los que L3 es -NHR4 o -N(R4)PG2 y L5 es O reduciendo en primer lugar la cetona al alcohol correspondiente, utilizando un agente reductor de hidruro de boro o de aluminio tal como borhidruro sódico, borhidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dietil éter entre -20°C y 40°C. La activación del grupo hidróxilo generado seguido de la eliminación del grupo protector PG2 y ciclización, permite respectivamente (tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula XVI del esquema 4) la generación de los compuestos esperados de fórmula XX.

20 En el esquema 5, para todas las demás etapas, se pueden seguir los procedimientos descritos en los esquemas anteriores 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-5.

Los compuestos de fórmula I en los que A1 es -O- y A2 es -CH<sub>2</sub>- se pueden obtener tal como se resume en el siguiente esquema 6.



Esquema 6

En el esquema 6, todos los símbolos son tal como los definidos anteriormente.

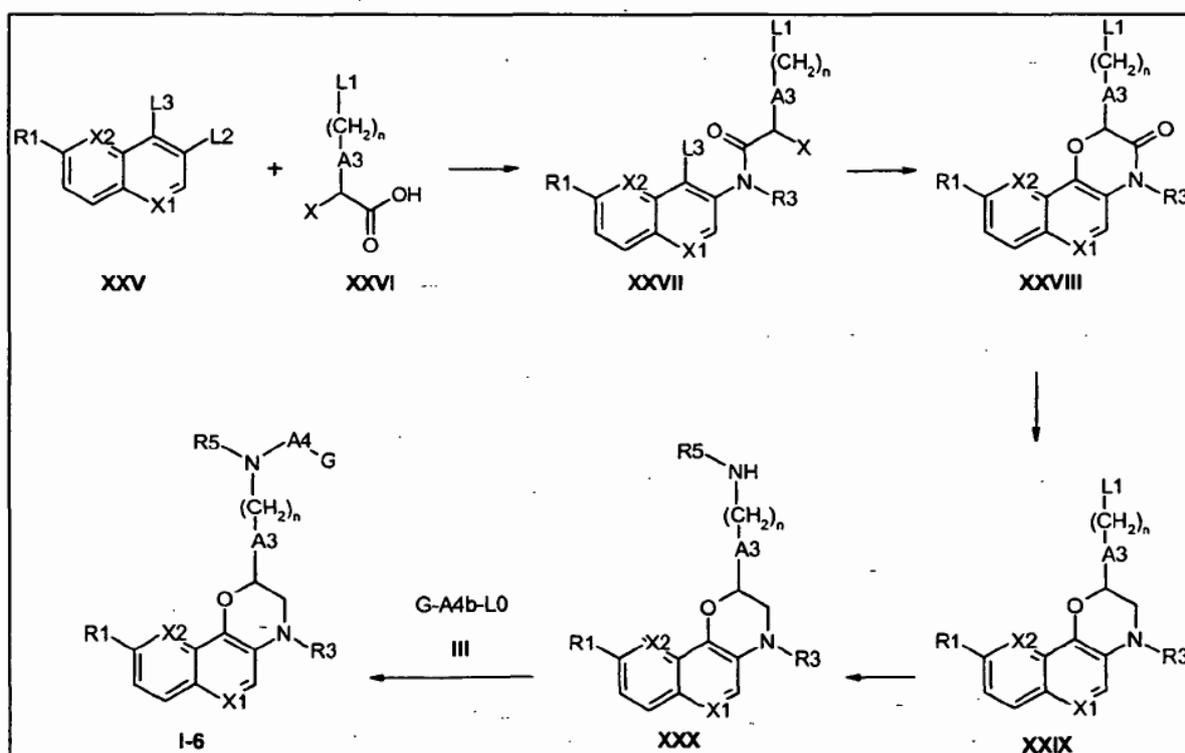
La reacción de aldol entre los compuestos electrofílicos de fórmula VII y los compuestos de fórmula XXII permiten la generación de compuestos de fórmula XXIII. La reacción tiene lugar en presencia de una cantidad catalítica de una amina secundaria quiral, tal como L-prolina a una temperatura entre -20°C y 40°C en un disolvente aprótico, tal como acetona, N,N-dimetilformamida o dimetil sulfóxido (ver Z. G. Hajos y D. P. Parrish, J. Org. Chem., 1974, 39, 1615; B. List, R. A. Lerner y C. F. Barbas, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 2395).

La acetilación de los compuestos de fórmula XXIII para generar compuestos de fórmula XXIV se lleva a cabo en presencia de anhídrido acético y una base orgánica, tal como piridina o trietilamina con o sin disolvente entre 20°C y 120°C.

Los compuestos de fórmula XXIV son sometidos además a hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio o hidróxido de paladio sobre carbón activado), seguido de una etapa de reducción (siguiendo condiciones estándar previamente descritas para la preparación de compuestos de fórmula X en el esquema 3) para generar compuestos de fórmula X.

En el esquema 6, para todas las otras etapas se pueden seguir los procedimientos descritos anteriormente con los esquemas 1 a 3 para la preparación de compuestos de fórmula I-3.

Los compuestos de fórmula I en los que A1 es -N-R3 y A2 es -O- pueden ser obtenidos tal como se resume en el siguiente esquema 7.



Esquema 7

En el esquema 7, X1, X2, A3, R1, R3, R5, A4, G y n son igual que en la fórmula I, L1 es el definido anteriormente, L2 es -NHR3 o -N(R3)PG2 en el que PG2 es un grupo amino protector (tal como aliloxycarbonilo, benziloxycarbonilo, 9- fluorenilmetilcarbonilo, tert-butoxicarbonilo o bencilo), L3 es -OH u -OPG3 en el que PG3 es un grupo fenol protector (tal como bencilo, alilo, tetrahidropiranilo, tert-butilo dimetilsililo), X es un átomo de halógeno.

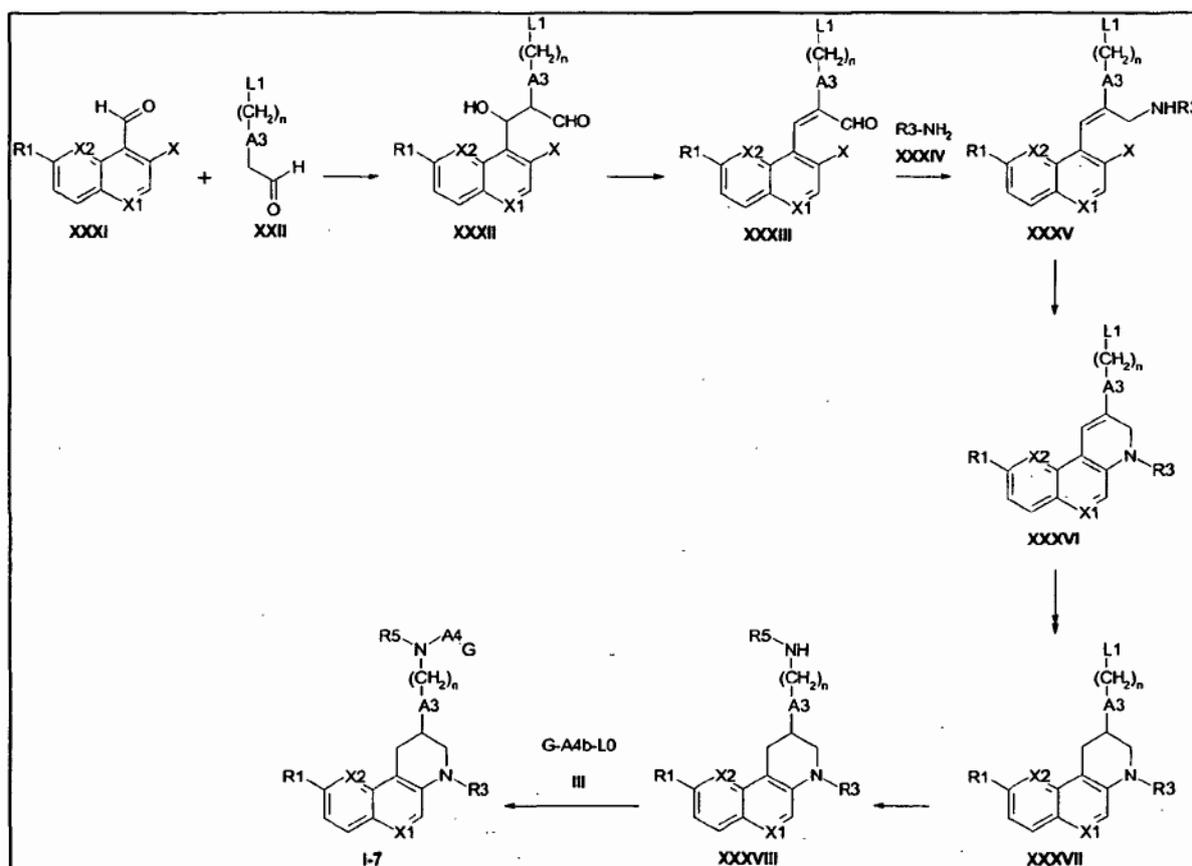
Los compuestos de fórmula XXVII pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de fórmulas XXV y XXVI. Cuando L2 es -N(R3)PG2, el grupo protector PG2 es eliminado en primer lugar siguiendo condiciones estándar previamente descritas para la preparación de compuestos de fórmula II-1. En esta etapa, el acoplamiento peptídico es llevado a cabo siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula I-1.

Los compuestos de fórmula XXVIII pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de fórmula XXVII. Cuando L3 es -OPG3, el grupo protector PG3 es eliminado en primer lugar siguiendo condiciones estándar. Por ejemplo, el grupo bencilo es eliminado por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio o hidróxido de paladio sobre carbono activado); el grupo alilo es eliminado en presencia de una sal de paladio, tal como acetato de paladio o tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y un barredor de cationes alilo, tal como morfolina, pirrolidina, dimedona o tributilestano entre 0°C y 70°C en un disolvente, tal como tetrahidrofurano; el grupo tetrahidropiraniolo es eliminado en presencia de ácido oxálico acuoso entre 50°C y 90°C en un disolvente tal como metanol; el tert-butil dimetilsililo es eliminado utilizando fuentes de anión fluoruro tales como fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida o en ácido fluorhídrico en acetonitrilo entre 0°C y 40°C. Otros procedimientos generales para eliminar los grupos protectores fenol han sido descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Edición, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons, 1999. Otra sustitución intramolecular es llevada a cabo a una temperatura entre -20°C y 100°C en un disolvente aprótico seco, tal como diclorometano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido o tetrahidrofurano en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico, o una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Las amidas generadas de fórmula XXVIII son reducidas con diborano, borano-tetrahidrofurano o sulfuro de dimetil borano en forma de complejos en un disolvente tal como tetrahidrofurano entre -10°C y 60°C. La reacción es tratada además con ácido clorhídrico diluido entre 0°C y 50°C para generar compuestos de fórmula XXIX.

En el esquema 7, para todas las demás etapas, se pueden seguir los procedimientos descritos anteriormente con los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-6.

Los compuestos de fórmula I en los que A1 representa -N-R3 y A2 es -CH2- se pueden obtener también tal como se ha resumido a continuación en el esquema 8.



Esquema 8

En el esquema 8, X es un átomo de halógeno y todos los demás símbolos son los definidos anteriormente.

Los compuestos de fórmula XXXII pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmulas XXXI y XXII siguiendo las condiciones de reacción de aldol previamente descritas para la preparación de compuestos de fórmula XXIII. La

acetilación adicional siguiendo las condiciones de reacción previamente descritas para la preparación de compuestos de fórmula XXIV condujeron a la generación de productos de eliminación de la fórmula XXXIII.

5 En esta etapa, se lleva a cabo la aminación reductora entre aldehídos de fórmula XXXIII y las aminas de fórmula XXXIV siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula VI-1.

10 A continuación se generan compuestos de fórmula XXXVI por ciclización intramolecular en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruro sódico o hidróxido sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetona a una temperatura comprendida entre -20°C y 100°C.

15 Los derivados no saturados de fórmula XXXVI disueltos en el disolvente, tal como metanol, acetato de etilo o tetrahidrofurano son hidrogenados sobre un catalizador de metal noble tal como paladio o hidróxido de paladio sobre carbón activado, óxido de platino o níquel de Raney para generar compuestos de fórmula XXXVII. De manera alternativa, la reducción puede ser llevada a cabo por hidrogenación con transferencia catalítica utilizando paladio sobre carbono activado y formato amónico como fuente de hidrógeno.

En el esquema 8, para la totalidad de las otras etapas, se pueden seguir los procedimientos descritos anteriormente con los esquemas 1 y 2 para la preparación de compuestos de fórmula I-7.

20 Si no se indica de otro modo, los compuestos iniciales requeridos de fórmulas IV, VII, XIII, XXV y XXXI son preparados siguiendo o adaptando procesos descritos en la literatura científica, tal como J. Org. Chem., 1953, 18(5), p. 552; J. Med. Chem., 1988, 31(3), p.688; Synthesis, 2004, 1, p.121; Organic Synthesis Coll., 1960, vol. 40, p. 54; PCT Pub. No.WO93/20055, WO2005/004808.

25 Si no se indica de otro modo, los derivados iniciales requeridos de fórmula V, VIII y XXII se encuentran a disposición comercial o son preparados siguiendo o adaptando procesos sintéticos descritos en la literatura científica, tal J. Med. Chem., 2007, 50(15), p.3561; PCT Pub. No. WO2009/012647, WO2008/003690, WO2005/077932, US2005/0101644,

30 Si no se indica de otro modo, los compuestos de fórmula III-1, III-2 y III-3 se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos por procesos descritos en la literatura de patentes tales como PCT Pub. No. WO2007/093507, WO2007/052843, WO2006/105289, WO2006/038734, WO2006/021448, WO2004/058144, WO2004/002992, WO02/34754.

35 Cuando una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención es necesaria, puede ser obtenida llevando a cabo uno de los anteriores procesos utilizando un enantiómero o diastereómero puro como material inicial o por resolución de una mezcla de enantiómeros o diastereómeros del producto final o intermediario utilizando un proceso estándar. La resolución de enantiómeros se puede conseguir por cromatografía en una fase estacionaria quiral, tal como una columna REGIS PIRKLE COVALENT (R-R) WHELK-02, 10 µm, 100 Å, 250 x 21,1 mm. De manera  
40 alterantiva, la resolución de estereoisómeros puede ser obtenida por preparación y cristalización selectiva de una sal diastereomérica de un intermediario quiral o producto quiral con un ácido quiral, tal como ácido canforsulfónico. Se puede utilizar alternativamente un procedimiento de síntesis estereoselectiva, por ejemplo, utilizando una variante quiral de un grupo protector, un catalizador quiral o un reactivo quiral en caso apropiado en la secuencia de  
45 reacción.

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

Otros aspectos de la invención incluyen

- 50
- composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo o un portador farmacéuticamente aceptable;
  - el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo para su utilización como medicamento, en particular un medicamento para tratamiento de infecciones bacterianas, y
  - la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato  
55 del mismo para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias.

60 Todos los compuestos indicados, excepto las muestras 25 y 56 mostradas en la [tabla 1](#) a continuación, son especialmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* muestran un MIC para dichas cepas de valor en general de ≤ 8 mg/L.

65 Los compuestos de números 1-19; 50; 54-55; 57; 59; 61-65; 67-75; 77-78 mostrados en la [tabla 1](#) más adelante, son especialmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* y/o *Streptococcus pneumoniae* y muestran un MIC para dichas cepas de un valor en general de ≤ 8 mg/L.

Los compuestos con números 1-6; 11; 17; 18; 27; 28; 35; 36; 39; 45; 46; 54; 64 mostrados en la tabla 1 más adelante, son particularmente ventajosos para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* y/o *Staphylococcus epidermidis* y/o *Streptococcus pneumoniae* y/o *Escherichia coli* y muestran un MIC para dichas cepas de un valor general de  $\leq 8$  mg/L.

En general, los compuestos de fórmula (I) son administrados individualmente u opcionalmente también en combinación con otro agente terapéutico deseado utilizando los procedimientos conocidos y aceptables. Estos agentes terapéuticamente útiles pueden ser administrados, por ejemplo, por una de las rutas siguientes: oral, por ejemplo en forma de grageas, tabletas recubiertas, pastillas, sustancias semi sólidas, cápsulas duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones; parenteralmente, por ejemplo en forma de una solución inyectable; rectalmente en forma de supositorios; por inhalación, por ejemplo en forma de una formulación en polvo o pulverización; transdermalmente o intranasalmente.

Para la preparación de dichas tabletas, pastillas, sustancias semi sólidas, tabletas dotadas de recubrimiento, grageas y cápsulas de gelatina dura, el producto utilizable terapéuticamente puede ser mezclado con sustancias portadoras farmacológicamente inertes, inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, leche desnatada en polvo y similares. Para la preparación de cápsulas blandas se pueden utilizar sustancias portadoras farmacéuticas tales como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasas y polioles.

Para la preparación de soluciones y jarabes líquidos se pueden utilizar sustancias portadoras farmacéuticas, tales como por ejemplo, agua, alcoholes, solución acuosa salina, solución acuosa de dextrosa, polioles, glicerol, aceites vegetales, petróleo y aceites animales o sintéticos.

Para supositorios se pueden utilizar sustancias farmacéuticas portadoras tales como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa y polioles.

Para formulaciones de aerosoles se pueden utilizar gases comprimidos utilizados para este objetivo, tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente aceptables pueden comprender también aditivos para preservar y estabilizar, emulsionantes, edulcorantes, agentes de sabor, sales para alterar la presión osmótica, tampones, aditivos de encapsulado y antioxidantes.

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

Para la prevención y/o tratamiento de infecciones bacterianas, la dosis de compuesto biológicamente activo, de acuerdo con la invención, puede variar dentro de amplios límites y se puede ajustar a las exigencias individuales. De manera general, es apropiada una dosis de 10 a 4000 mg por día, siendo una dosis preferente de 50 a 3000 mg por día. En casos adecuados, la dosis se puede encontrar por debajo o por encima de los valores indicados. La dosis diaria puede ser administrada en forma de dosis única o en dosis múltiples. Una dosis individual típica contiene aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g ó 2 g del ingrediente activo.

### Ejemplos

Se describen en los ejemplos siguientes realizaciones particulares de la invención, los cuales sirven para ilustrar la invención de manera más detallada.

Todos los reactivos y disolventes son utilizados en general tal como se reciben del suministrador comercial; las reacciones son llevadas a cabo de forma rutinaria con disolventes anhidros en recipientes de cristal bien secos en atmósfera de argón o nitrógeno;

las evaporaciones son llevadas a cabo por evaporación rotatoria a presión reducida y los procesos de trabajo son llevados a cabo después de eliminación de sólidos residuales por filtrado;

todas las temperaturas se indican en °C si no se cita lo contrario, las operaciones son llevadas a cabo a temperatura ambiente que se encuentra de manera típica en el rango de 18-25°C;

la cromatografía de columna (por el proceso flash) se utiliza para purificar compuestos y se lleva a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 (70-230 malla ASTM) si no se indica de otro modo;

en general, el curso de las reacciones es seguido por TLC, HPLC o LC/MS y los tiempos de reacción se indican solamente a título de ejemplo;

los rendimientos se indican a efectos ilustrativos solamente y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

la estructura de los productos finales de la invención es confirmada en general por RMN y técnicas espectrales de masa. Los espectros RMN de protones son registrados en un espectrómetro Bruker 400 MHz;

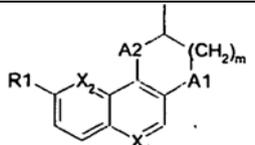
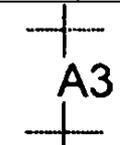
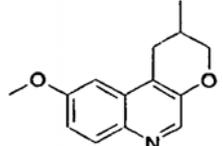
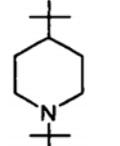
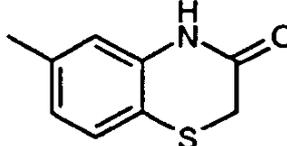
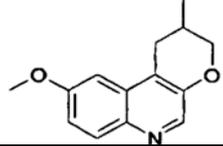
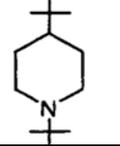
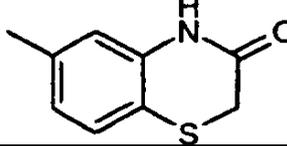
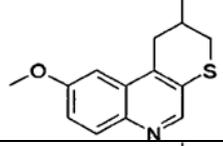
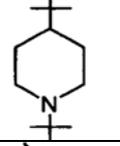
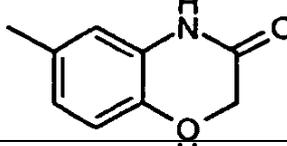
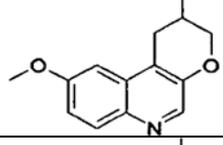
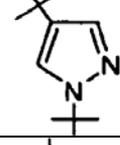
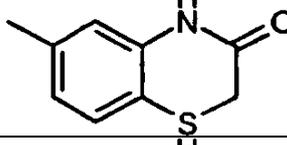
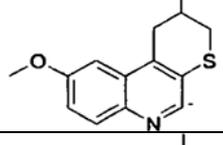
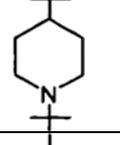
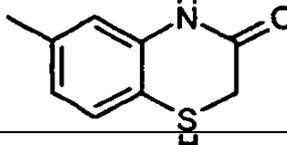
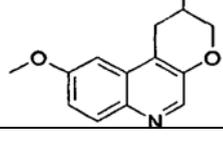
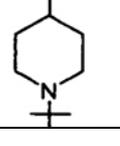
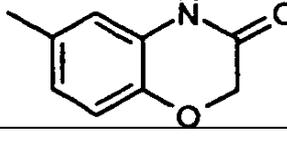
se indican los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm con respecto a  $\text{Me}_4\text{Si}$  como norma interna y los valores J son indicados en hercios (Hz). Cada uno de los picos está indicado como singlete amplio (br), singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete de dobletes (td) o multiplete (m). Los espectros de masa son generados utilizando

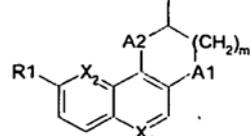
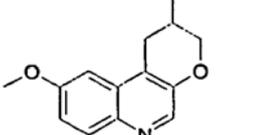
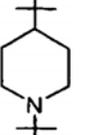
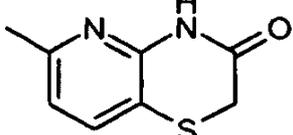
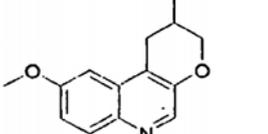
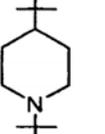
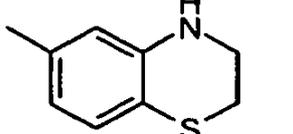
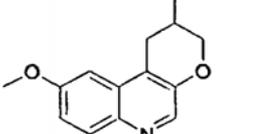
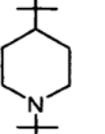
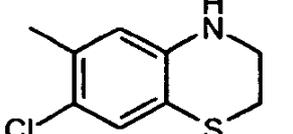
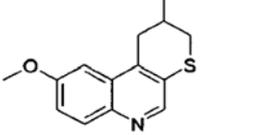
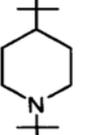
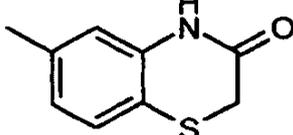
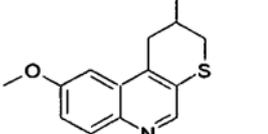
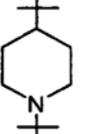
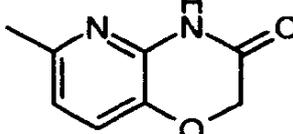
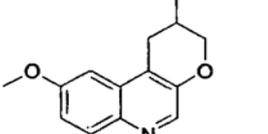
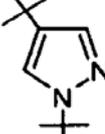
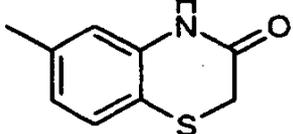
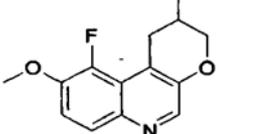
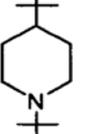
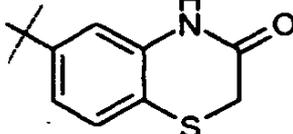
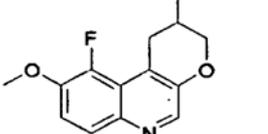
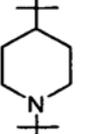
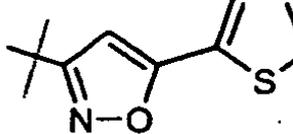
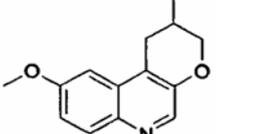
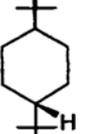
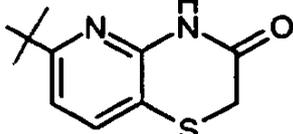
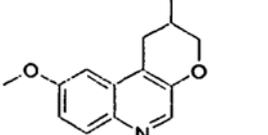
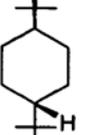
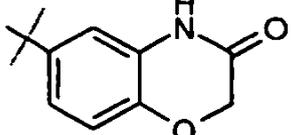
un espectrómetro de masas q-ToF Ultima (Waters AG) en la modalidad positiva ESI. El sistema está dotado del interfaz estándar Lockspray; cada uno de los intermediarios es purificado a la norma requerida para la etapa subsiguiente y se caracteriza en detalle suficiente para confirmar que la estructura asignada es correcta; se llevan a cabo HPLC analítico y de preparación en fases no quirales utilizando columnas basadas en RP-C 18; se pueden utilizar las siguientes abreviaturas:

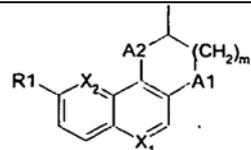
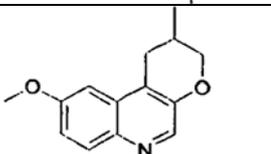
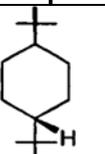
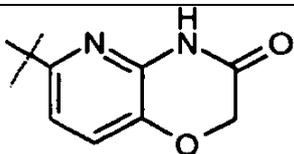
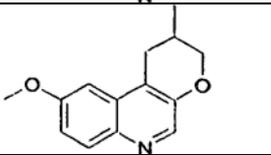
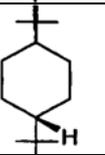
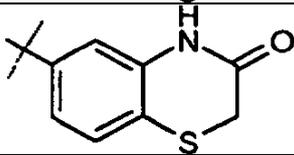
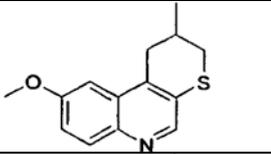
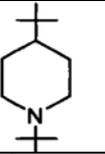
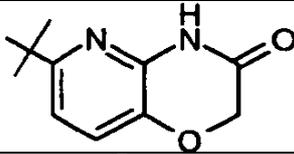
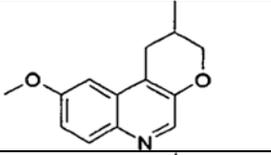
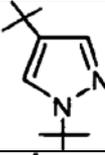
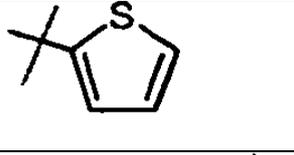
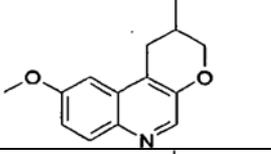
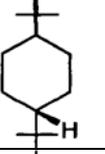
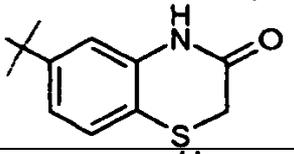
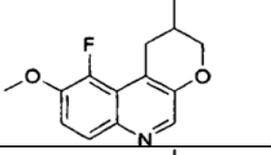
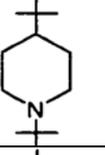
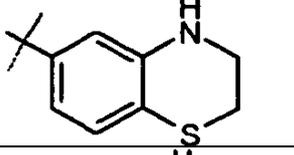
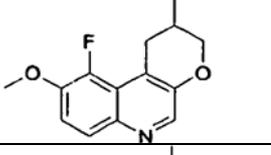
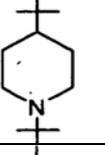
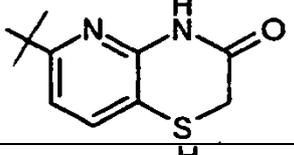
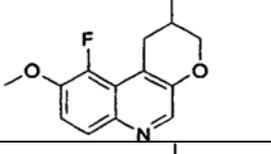
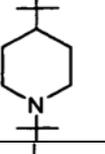
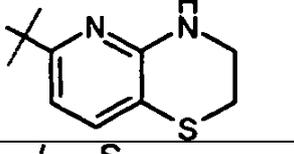
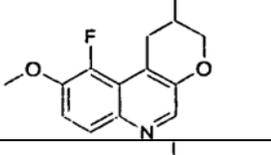
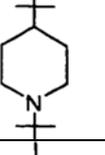
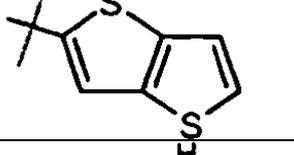
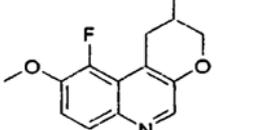
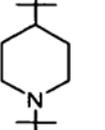
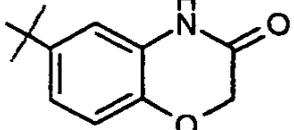
- Acetona-d6: Acetona deuterada
- CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado
- 10 DMSO-d6: Dimetilsulfóxido deuterado
- ELSD: Detección por dispersión de luz evaporativa
- HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
- J: Constante de acoplamiento
- LC/MS: Cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
- 15 MeOH-d4: Metanol deuterado
- Me<sub>4</sub>Si: Tetrametilsilano
- MS: Espectroscopía de masas
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- CCF: Cromatografía de capa fina
- 20

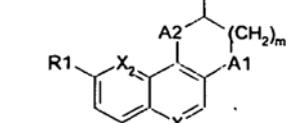
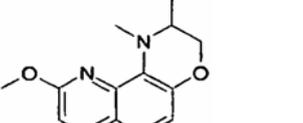
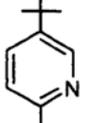
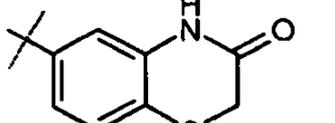
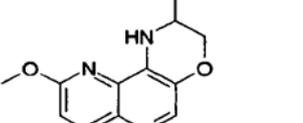
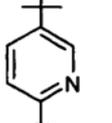
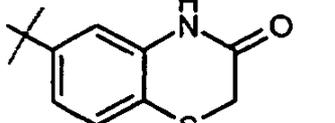
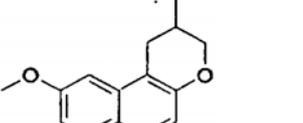
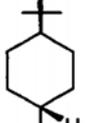
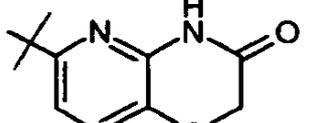
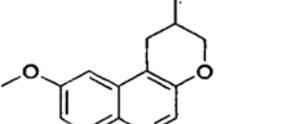
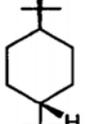
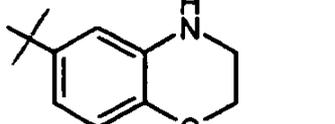
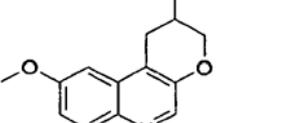
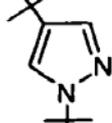
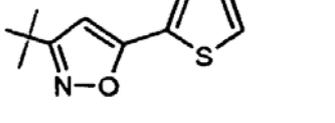
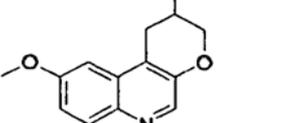
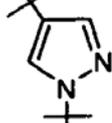
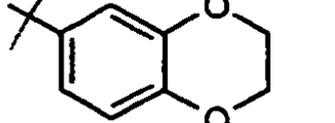
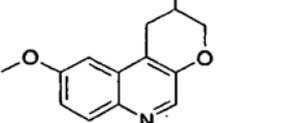
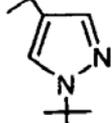
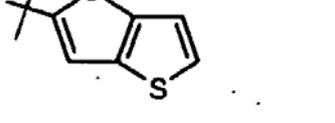
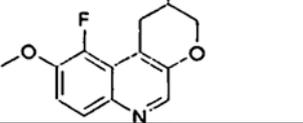
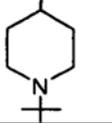
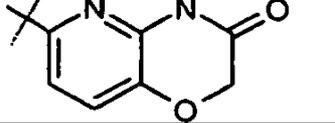
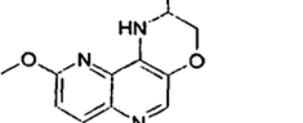
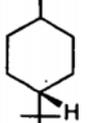
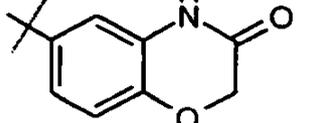
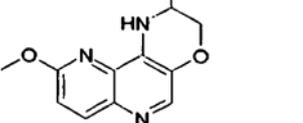
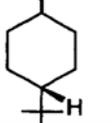
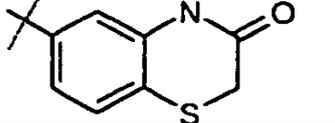
Los siguientes ejemplos se refieren a los compuestos de fórmula I tal como se ha indicado en la tabla 1:

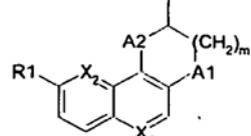
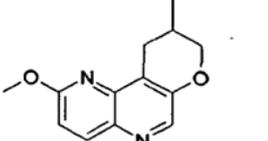
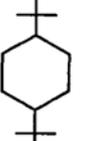
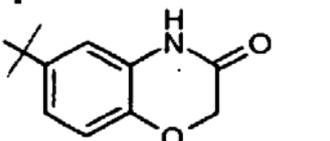
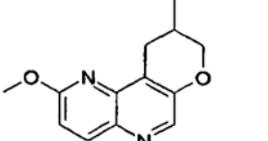
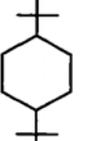
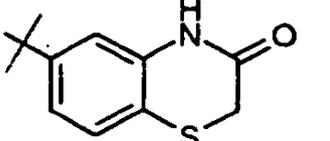
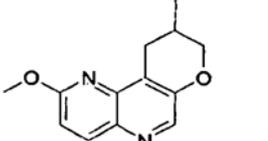
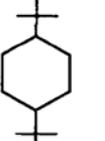
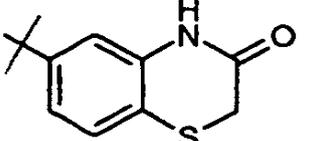
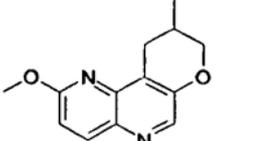
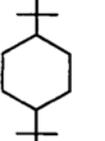
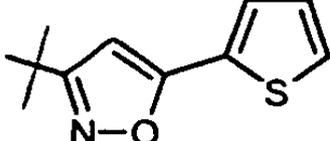
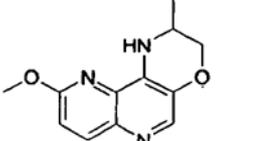
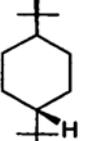
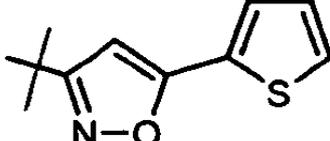
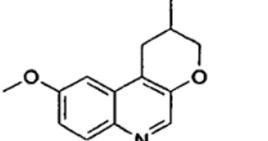
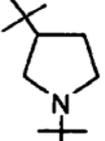
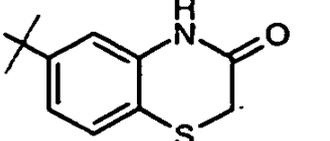
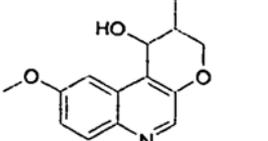
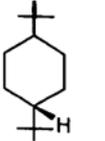
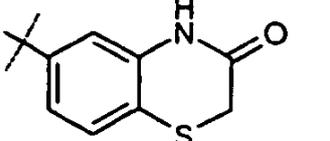
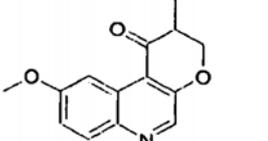
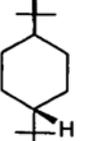
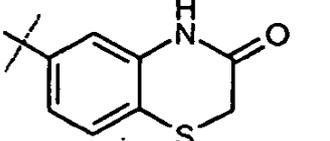
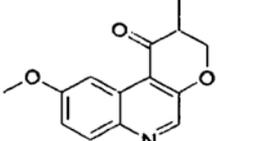
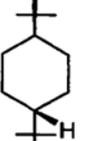
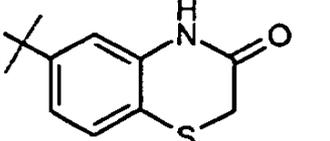
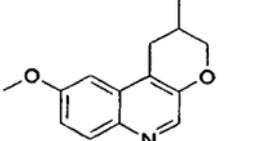
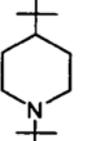
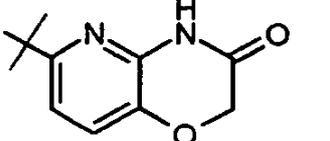
Tabla 1: Compuestos a título de ejemplo

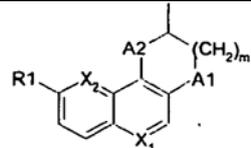
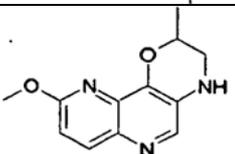
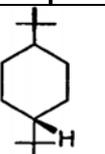
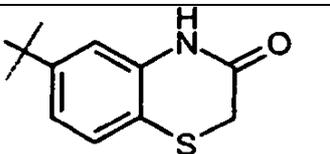
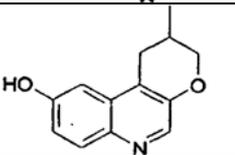
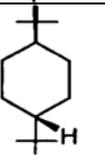
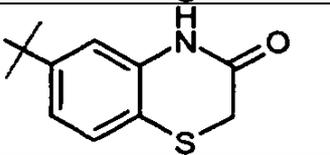
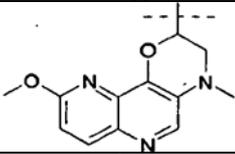
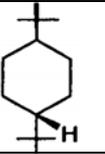
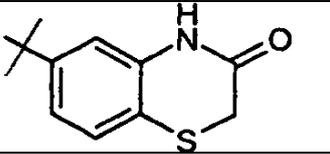
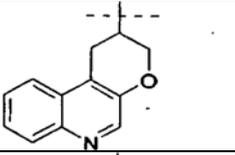
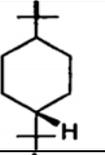
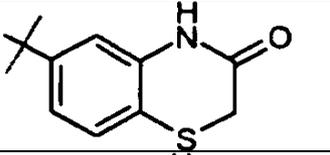
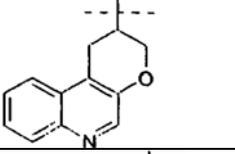
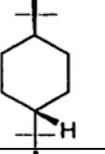
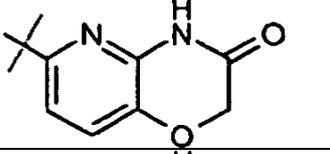
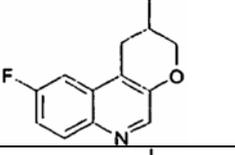
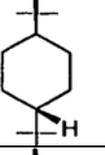
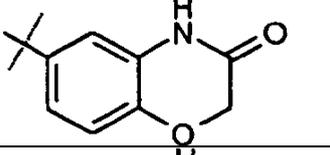
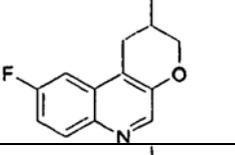
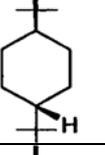
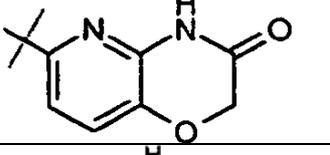
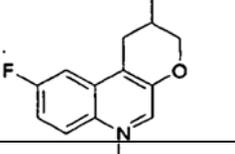
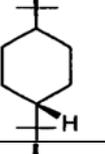
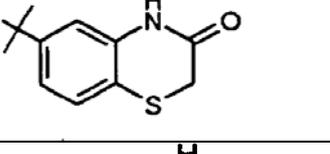
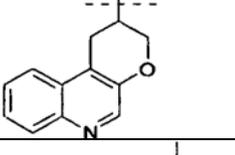
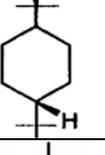
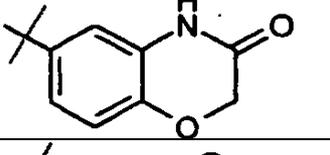
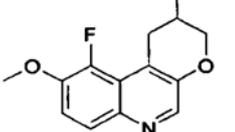
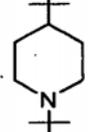
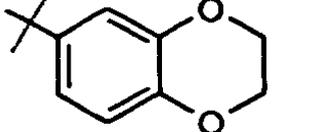
Ejemplo			n	R5	A4	G
1			0	H	C=O	
2			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
3			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
4			0	H	C=O	
5			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
6			0	H	C=O	

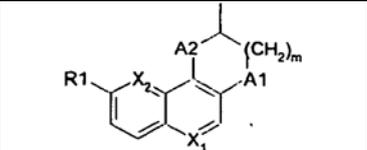
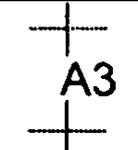
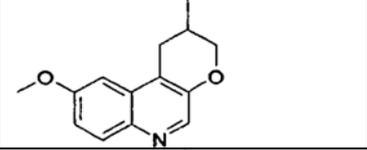
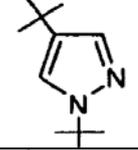
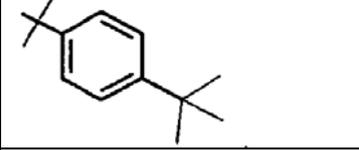
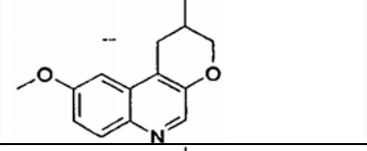
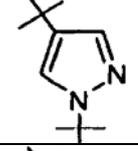
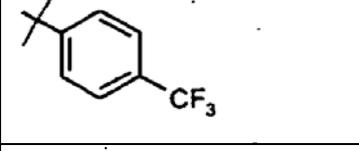
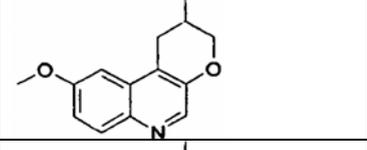
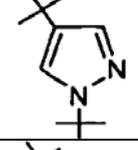
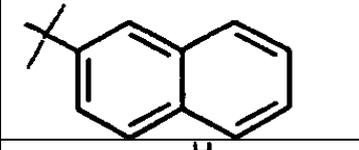
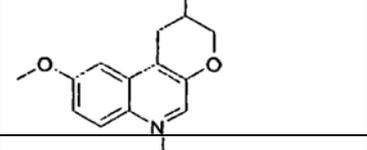
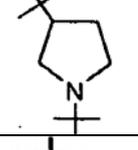
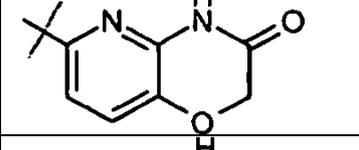
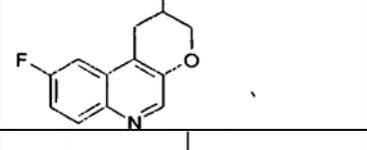
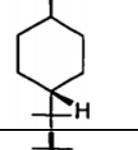
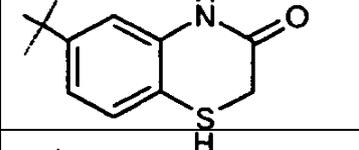
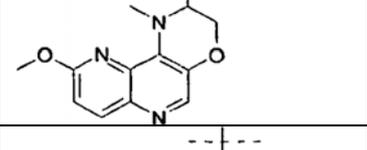
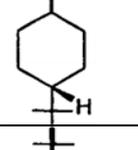
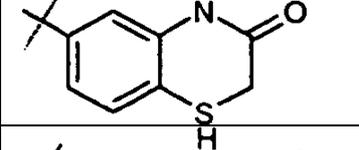
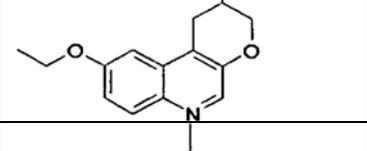
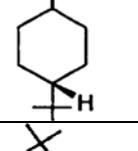
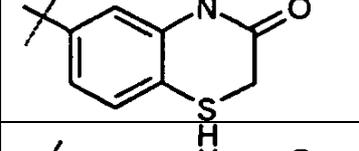
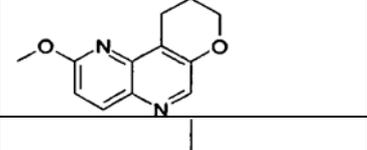
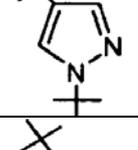
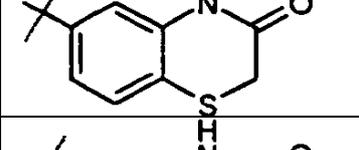
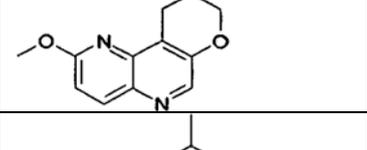
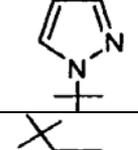
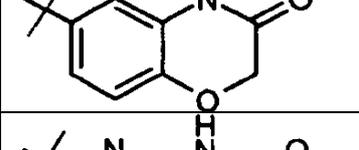
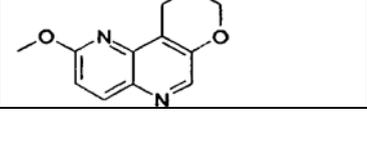
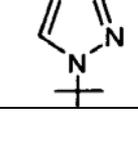
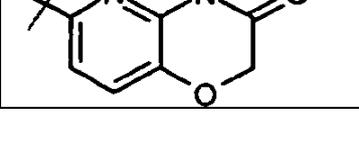
Ejemplo			n	R5	A4	G
7			0	H	C=O	
8			0	H	C=O	
9			0	H	C=O	
10			0	H	C=O	
11			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
12			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
13			0	H	C=O	
14			0	H	C=O	
15			0	H	C=O	
16			0	H	C=O	

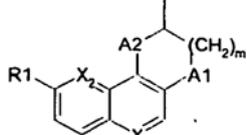
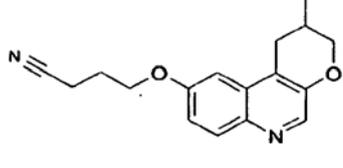
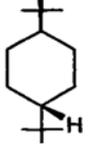
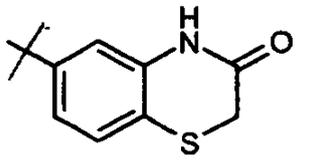
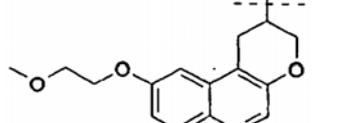
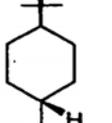
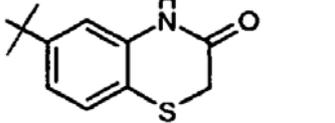
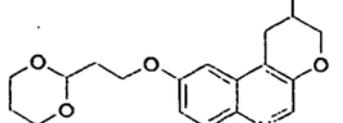
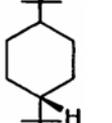
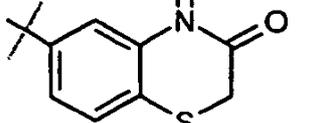
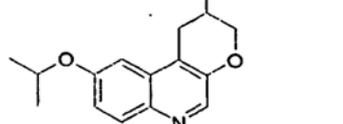
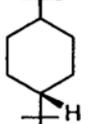
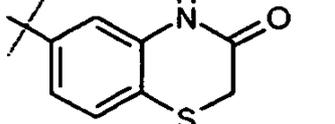
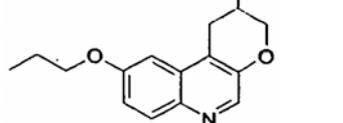
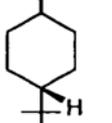
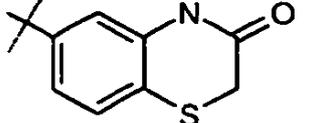
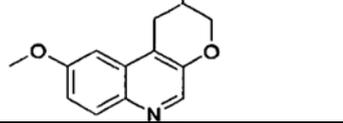
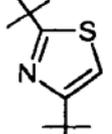
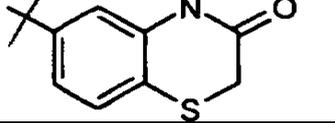
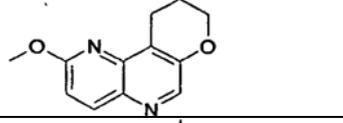
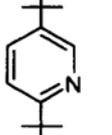
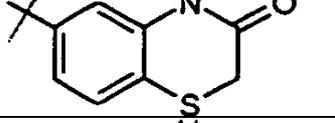
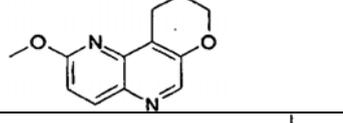
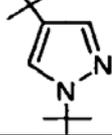
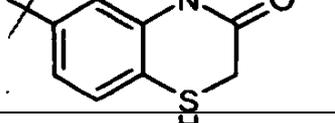
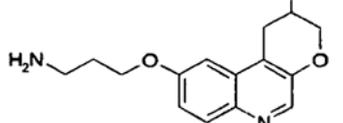
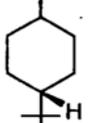
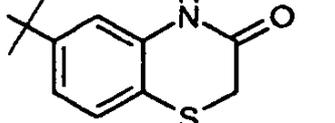
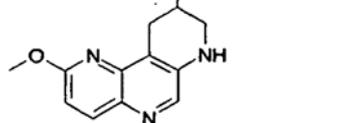
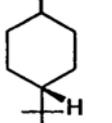
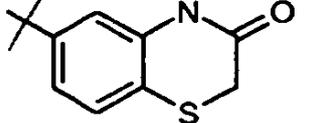
Ejemplo			n	R5	A4	G
17			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
18			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
19			0	H	C=O	
20			0	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -S	
21			0	H	C=O	
22			0	H	C=O	
23			0	H	C=O	
24			0	H	C=O	
25			0	H	C=O	
26			0	H	C=O	

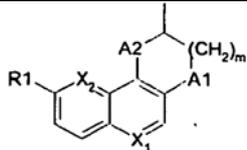
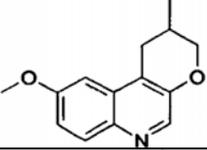
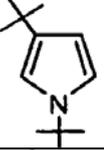
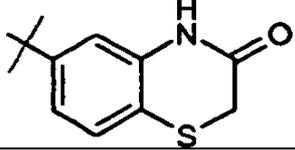
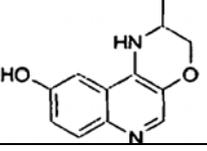
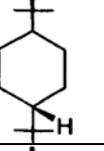
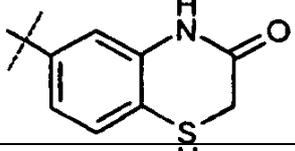
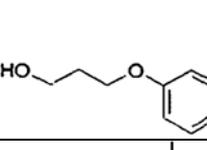
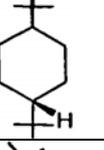
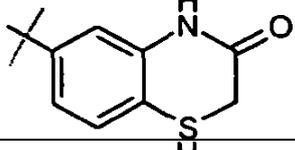
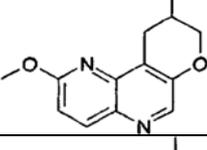
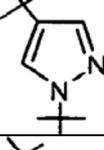
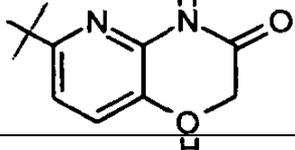
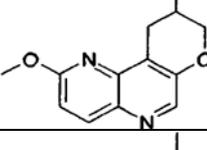
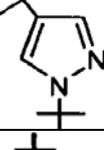
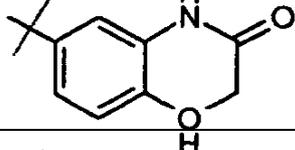
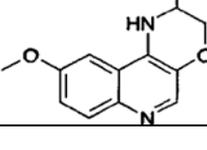
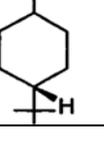
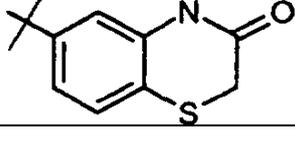
Ejemplo			n	R5	A4	G
27			0	H	C=O	
28			0	H	C=O	
29			0	H	C=O	
30			0	H	C=O	
31			0	H	C=O	
32			0	H	C=O	
33			0	H	C=O	
34			0	H	C=O	
35			0	H	C=O	
36			0	H	C=O	

Ejemplo			n	R5	A4	G
37			0	H	C=O	
38			0	H	C=O	
39			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
40			0	H	C=O	
41			0	H	C=O	
42			0	H	C=O	
43			0	H	C=O	
44			0	H	C=O	
45			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
46			0	H	C=O	

Ejemplo			n	R5	A4	G
47			0	H	C=O	
48			0	H	C=O	
49			0	H	C=O	
50			0	H	C=O	
51			0	H	C=O	
52			0	H	C=O	
53			0	H	C=O	
54			0	H	-CH2-	
55			0	H	C=O	
56			0	H	C=O	

Ejemplo			n	R5	A4	G
57			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
58			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
59			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
60			0	H	C=O	
61			0	H	C=O	
62			0	H	C=O	
63			0	H	C=O	
64			0	H	C=O	
65			0	H	C=O	
66			0	H	C=O	

Ejemplo			n	R5	A4	G
67			0	H	C=O	
68			0	H	C=O	
69			0	H	C=O	
70			0	H	C=O	
71			0	H	C=O	
72			0	H	C=O	
73			0	H	C=O	
74			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
75			0	H	C=O	
76			0	H	C=O	

Ejemplo			n	R5	A4	G
77			0	H	C=O	
78			0	H	C=O	
79			0	H	C=O	
80			0	H	-CH2-	
81			0	H	-CH2-	
82			0	H	C=O	

Los números de los compuestos de fórmula I utilizados en la columna de la izquierda de la tabla 1 son utilizados en todo el texto de la solicitud para identificar los respectivos compuestos.

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

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

- 10 Se agita una solución del ácido 2-oxo-propiónico (50,0 g, 568 mmol, 1.0 eq) en cloruro de tionilo (79,0 g, 585 mmol, 1,03 eq) a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se secó en vacío consiguiendo ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico en bruto en forma de un aceite viscoso amarillo claro (60,0 g, 86% rendimiento).

Preparación del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico:

- 15 Se añade en porciones ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (11,46 g, 91,10 mmol, 1,61 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 5-metoxi-1H-indol-2,3-diona (10,0 g, 56,45 mmol, 1,0 eq) y hidróxido potásico (30,5 g, 543,6 mmol, 9,6 eq) en agua (60 mL). Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución de bisulfito sódico (2,3 g, 22,10 mmol, 0,4 eq) en agua (4 mL) y la mezcla de reacción es acidificada por adición de ácido clorhídrico concentrado (12N, 30 mL). El precipitado resultante amarillo es recogido por filtrado, lavado con solución acuosa saturada de dióxido de azufre y agua, a continuación purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: acetonitrilo: metanol: agua, 70:5:2.5:2.5, v/v/v/v) consiguiendo ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido marrón claro (2,66 g, 21% rendimiento).

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

Preparación de metil éster del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico:

5 Se añade, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (36N, 50 mL) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico (14,5 g, 66,15 mmol, 1,0 eq) en metanol (250 mL) y la mezcla resultante se calienta a 65°C durante 36 horas. A continuación, el disolvente es evaporado y el residuo es templado con la adición, gota a gota, a 0°C de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado resultante es recogido por filtrado y secado en vacío proporcionando metil éster del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico en forma de un polvo blancuzco (15,0 g, 97% rendimiento).

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

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

20 Se añade una solución de metil éster del ácido 3-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-carboxílico (5 g, 21,44 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0°C a una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (1,63 g, 42,88 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano (200 mL). Después de 1 hora de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se templó cuidadosamente con hielo-agua (5 mL). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 6 por adición de 1N de una solución acuosa de ácido clorhídrico, la mezcla resultante fue filtrada y el filtrado se concentró proporcionando 4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol en forma de un sólido amarillo (4 g, 90% rendimiento).

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

Preparación de 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído:

30 Se añade dióxido de manganeso (650 mg, 7,5 mmol, 10,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol (220 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) en acetona (30 mL). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró mediante decalite y el filtrado se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: hexano: acetona, 1: 1, v/v) proporcionando 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (85 mg, 34% rendimiento).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 204,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Preparación de 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carbonitrilo:

45 Se añade 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (345 mg, 3,07 mmol, 0,25 eq) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (2,5 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) en acrilonitrilo (25 mL) y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y 1N de solución acuosa de hidróxido sódico (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: hexano: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (2,3 g, 78% rendimiento).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 239,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Preparación del ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico:

60 Se añade 10% de solución acuosa de hidróxido sódico (950 mL) a temperatura ambiente a una solución agitada de 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carbonitrilo (9,5 g, 39,87 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (190 mL) y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se acidificó hasta pH = 6 con 2N de una solución acuosa de ácido clorhídrico, y el precipitado resultante es recogido por filtrado proporcionando ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo (6,7 g, 65% rendimiento).

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 6-metoxi-4H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ona:

5 Se añade trietilamina (13 µL, 0,09 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico (20 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 mL), seguido de una solución de difenilfosforil azida (23 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) en tolueno (1,5 mL). Después de 1h30 de agitación a 80°C, se añade 6M de solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 mL) y la mezcla resultante se calienta a 90°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura inferior a la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo) proporcionando 6-metoxi-4H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ona en forma de semisólido amarillo (5 mg, 28% rendimiento).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (s, 5H)  
MS m/z (+ESI): 230,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Preparación de tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico:

25 Se añade una solución de tert-butil éster del ácido piperidin-4-il-carbámico (76 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq) en 1, 2-dicloroetano (1 mL) a temperatura ambiente a una solución agitada de 6-metoxi-4H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-ona (87 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (6 mL), seguido de ácido acético (5 µL, 0,08 mmol, 0,2 eq) y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura inferior a la temperatura ambiente antes de la adición de una solución de cianoborohidruro sódico (48 mg, 0,76 mmol, 2,0 eq) en metanol (1 mL). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes fueron evaporados y se obtuvo un residuo que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (10 mg, 6% rendimiento).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,39 (m, 12H).  
MS m/z (+ESI): 414,3 [M+H]<sup>+</sup>.

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

40 Se añade ácido trifluoroacético (1,23 mL, 15,78 mmol, 15,0 eq) a 0°C a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico (500 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 mL). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL) y agua (30 mL) y el pH es ajustado a 12 por adición de 1N de una solución acuosa de hidróxido sódico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamina en forma de un sólido marrón (325 mg, 84% rendimiento).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,42 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 314,3 [M+H]<sup>+</sup>.

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

55 Se añade ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamina (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (3 mL), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (21 mg, 0,15 mmol, 1,1 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (31 mg, 0,16 mmol, 1,15 eq) y N,N-diisopropiletilamina (53 µL, 0,31 mmol, 2,25 eq). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un producto en bruto que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blancuzco (24 mg, 33% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,66 (br, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,47 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 2: 6-[[1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]tiazina-3-ona:

10 Se añade 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carbaldehído (28 mg, 0,14 mmol 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamina (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en 1, 2-dicloroetano (3 mL) y metanol (1,5 mL), seguido de ácido acético (9 µL, 0,16 mmol, 1,15 eq) y cianoborohidruro sódico (12 mg, 0,18 mmol, 1,3 eq). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando 6-[[1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4H-benzo [1, 4] tiazina-3-ona en forma de un sólido liofilizado blancuzco (25 mg, 36% rendimiento).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,50 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,42 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 491,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 3: 6-[[1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

Preparación de metil éster del ácido 6-metoxi-3-trifluorometansulfoniloxi-quinolin-4-carboxílico:

30 Se añade anhídrido trifluorometansulfónico (3,35 mL, 19,94 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de metil éster del ácido 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico (3,1 g, 13,29 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (30 mL), seguido de trietilamina (5,6 mL, 39,88 mmol, 3,0 eq). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se elimina y el residuo se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5:1, v/v) proporcionando metil éster del ácido 6-metoxi-3-trifluorometansulfoniloxi-quinolin-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo (3,69 g, 76% rendimiento).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 366,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Preparación de metil éster del ácido 6-metoxi-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-quinolin-4-carboxílico:

45 Una mezcla de metil éster del ácido 6-metoxi-3-trifluorometansulfoniloxi-quinolin-4-carboxílico (3,69 g, 10,10 mmol, 1,0 eq), (4-metoxi-fenil)-metanotiol (3,43 g, 22,22 mmol, 2,2 eq), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano (409 mg, 0,71 mmol, 0,07 eq), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (925 mg, 1,01 mmol, 0,1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (3,46 mL, 20,20 mmol, 2,0 eq) en dioxano (40 mL) fue calentada en reflujo durante 16 horas, a continuación se filtró mediante decalite y se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando metil éster del ácido 6-metoxi-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-quinolin-4-carboxílico en forma de un sólido blancuzco (3,30 g, 88% rendimiento).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 370,0 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Preparación de metil éster del ácido 3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico:

60 Se añade acetato de mercurio (30,97 g, 97,17 mmol, 1,0 eq) a 0°C a una solución agitada de metil éster del ácido 6-metoxi-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-quinolin-4-carboxílico (35,90 g, 97,17 mmol, 1,0 eq) en ácido trifluoroacético (180 mL) y anisol (36 mL). Después de 45 minutos de agitación a 0°C, los disolventes se eliminaron proporcionando un producto en bruto que se vertió en una solución de sulfuro sódico nohidratado (75,85 g, 315,80 mmol, 3,25 eq) en acetato de etilo (300 mL), agua (300 mL) y ácido acético (55,6 mL, 971,74 mmol, 10,0 eq). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la solución se acidificó hasta pH = 6 con 1N de solución acuosa de ácido clorhídrico y la mezcla resultante se filtró mediante decalite. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando una mezcla de metil éster del ácido 3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico y su dímero correspondiente en forma de un sólido naranja (24,22 g, 99,5% rendimiento).

65

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,93 (br, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,49 (br, 1H), 6,97 (br, 1H), 3,97 (br, 3H), 3,85 (br, 3H).

MS m/z (+ESI): 249,2 [ $M_{\text{tiol}}^+$ ], 497,2 [ $M_{\text{dímero}}+\text{H}^+$ ].

5 Preparación de (3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol:

Se añade 1,0 M de una solución de hidruro de litio y aluminio en dietil éter (10,23 mL, 10,23 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  a una solución agitada de metil éster del ácido 3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico y su dímero correspondiente (1,27 g) en tetrahidrofurano (40 mL). Después de 1 hora de agitación a  $0^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se templó cuidadosamente con agua y una solución acuosa de hidróxido sódico (15 por ciento en peso). El precipitado resultante es recogido por filtrado, disuelto en agua (20 mL) y el pH es ajustado a 3 con una solución acuosa saturada de bisulfato sódico a  $0^\circ\text{C}$ . La solución obtenida se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando una mezcla de (3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol y su dímero correspondiente en forma de un sólido rojo (1,11 g, 49% rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 222,0 [ $M_{\text{tiol}}+\text{H}^+$ ], 441,0 [ $M_{\text{dímero}}+\text{H}^+$ ].

20

Preparación del análogo de bisulfuro de 3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído:

Se añade dióxido de manganeso (1,38 g, 15,89 mmol) a temperatura ambiente a una solución agitada de (3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol y su dímero correspondiente (500 mg) en acetona (30 mL) y la suspensión resultante fue calentada en reflujo durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró mediante decalite y el filtrado se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 2: 1, v/v) proporcionando 3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído y su dímero correspondiente en forma de un sólido amarillo (64 mg, 13% rendimiento).

25

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,90-8,12 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 437,0 [ $M_{\text{dímero}}+\text{H}^+$ ].

Preparación de etil éster del ácido 4-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico:

Se añade 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octano (1,04 g, 9,26 mmol) a temperatura ambiente a una solución agitada de (3-mercapto-6-metoxi-quinolin-4-il)-metanol y su dímero correspondiente (2,02 g) en etil éster del ácido acrílico (21,7 mL, 203,72 mmol). La mezcla de reacción fue calentada en reflujo durante 2 horas, enfriada a temperatura inferior a la temperatura ambiente y concentrada proporcionando etil éster del ácido 4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico en forma de un sólido marrón oscuro (1,47 g, 99,5% rendimiento).

40 MS m/z (+ESI): 320,2 [ $M+\text{H}^+$ ].

Preparación de etil éster del ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico:

Se añade cloruro de metansulfonilo (745  $\mu\text{l}$ , 9,63 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de etil éster del ácido 4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico (1,02 g, 3,21 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL), seguido de trietilamina (2,23 mL, 16,05 mmol, 5,0 eq) y 4-(dimetilamino) piridina (392 mg, 3,21 mmol, 1,0 eq). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se elimina y el producto en bruto fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 10: 1, v/v) proporcionando etil éster del ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo (330 mg, 34% rendimiento).

45

50

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,68 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H); 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

MS m/z (+ESI): 302,3 [ $M+\text{H}^+$ ].

55

Preparación del ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico:

Se añade hidróxido de litio monohidratado (731 mg, 17,42 mmol, 15,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de etil éster del ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico (350 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 6 con 1N de una solución acuosa de ácido clorhídrico y el precipitado resultante fue recogido por filtrado, secado en vacío proporcionando ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo (280 mg, 88% rendimiento).

60

65  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 2H).

MS m/z (-ESI): 272,2 [M-H].

Preparación de 6-metoxi-4H-1-tia-9-aza-fenantren-3-ona:

5 Se añade trietilamina (255  $\mu$ L, 1,85 mmol, 5,0 eq) a 0°C a una solución agitada de ácido 6-metoxi-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-carboxílico (100 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) en acetona (5 mL), seguido de etil cloroformato (79 mg, 0,74 mmol, 2,0 eq). Después de 1 hora de agitación a 0°C, se añade una solución de azida sódica (50 mg, 0,74 mmol, 2,0 eq) en agua (0,5 mL) y la mezcla resultante fue agitada a 0-5°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando el intermediario de azida que se disolvió en tolueno (2 mL) y la solución resultante es calentada en reflujo durante 3 horas. A continuación se añade un 10% de solución acuosa de ácido sulfúrico (1 mL) y la mezcla resultante es calentada en reflujo durante 3 horas más, enfriada a temperatura inferior a la temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7-8 con una solución acuosa de saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando 6-metoxi-4H-1-tia-9-aza-fenantren-3-ona en forma de un sólido rojo (35 mg, 39% rendimiento).

20  $^1$ H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8,64 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).  
MS m/z (+ESI): 246,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico:

25 Una solución de tert-butil éster del ácido piperidin-4-il-carbámico (2,45 g, 12,22 mmol, 2,0 eq), 6-metoxi-4H-1-tia-9-aza-fenantren-3-ona (1,50 g, 6,11 mmol, 1,0 eq) y ácido p-toluensulfónico (526 mg, 3,06 mmol, 0,5 eq) en tolueno (50 mL) se calienta a 120°C durante 2 horas. La solución resultante se enfrió a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, el disolvente se elimina y el crudo se disuelve en diclorometano (100 mL) y metanol (100 mL) antes de la adición de ácido acético (0,5 mL, 8,66 mmol, 1,4 eq) y cianoborohidruro sódico (1,24 g, 19,73 mmol, 3,2 eq). Después de 1h30 de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: solución de amoníaco-7N en metanol, 1: 1: 0,05, v/v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fen-antren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (746 mg, 28% rendimiento).

35  $^1$ H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,74-3,30 (m, 8H), 2,40-2,59 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,27-1,43 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 430,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamina:

45 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido marrón claro (211 mg, 88% rendimiento) siguiendo el esquema 1 y análogo al ejemplo 1 utilizando tert-butil éster del ácido [1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-carbámico (318 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq) como material de partida.  
MS m/z (+ESI): 330,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Preparación de 6-[[1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:

55 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo claro (21 mg, 28% rendimiento) siguiendo el esquema 1 y análogo al ejemplo 2 utilizando 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-tia-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-ilamina (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) y 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] oxazina-6-carbaldehído (27 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) como materiales de partida.

60  $^1$ H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10,67 (br, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,98-3,28 (m, 7H), 2,88 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 491,6 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Preparación de ácido (4-nitro-pirazol-1-il)-acético:

5 Se añade ácido bromo-acético (1,23 g, 8,84 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4,42 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 mL), seguido de carbonato potásico (6,15 g, 44,2 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción es calentada en reflujo durante 2 horas, a continuación el disolvente es evaporado, el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL) y agua (40 mL), y el pH es ajustado a 4 por adición de 0,1N de solución acuosa de ácido clorhídrico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando ácido (4-nitro-pirazol-1-il)-acético en forma de un sólido amarillo claro (589 mg, 78% rendimiento).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13,30 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 5,04 (s, 2H).  
MS m/z (+ESI): 172,2 [M+H] $^+$ .

Preparación de 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-1-oxa-9-aza-fenantren-2-ona:

15 Se añade bicarbonato sódico (4,96 g, 59,06 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido (4-nitro-pirazol-1-il)-acético (3,77 g, 21,65 mmol, 1,1 eq) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (14,97 g, 39,37 mmol, 2,0 eq) en N, N-dimetilformamida (200 mL). Después de 1h30 de agitación a temperatura ambiente se añade 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (4,0 g, 19,69 mmol, 1,0 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de 1, 8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (11,8 mL, 78,74 mmol, 4,0 eq). Después de 48 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (1000 mL) y el sólido resultante es recogido por filtrado proporcionando 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-1-oxa-9-aza-fenantren-2-ona en forma de un sólido amarillo (4,0 g, 57% rendimiento).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9,38 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).  
25 MS m/z (+ESI): 339,1 [M+H] $^+$ .

Preparación de 4-[3-hidroxi-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-propil]-6-metoxi-quinolin-3-ol:

30 Se añade borohidruro sódico (179 mg, 4,73 mmol, 8,0 eq) a 0°C a una solución agitada de 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-1-oxa-9-aza-fenantren-2-ona (200 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 mL). Después de 2 horas de agitación a 0°C, la mezcla de reacción es acidificada cuidadosamente pH = 1 con 4N de solución acuosa de ácido clorhídrico. Se evaporó tetrahidrofurano y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: etil acetato de petróleo: metanol, 20: 1, v/v) proporcionando 4-[3-hidroxi-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-propil]-6-metoxi-quinolin-3-ol en forma de un sólido blanco (170 mg, 84% rendimiento).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,06 (m, 2H).  
40 MS m/z (-ESI): 343,0 [M-H] $^-$ .

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

45 Se añade azodicarboxilato de dietilo (250  $\mu\text{L}$ , 1,87 mmol, 6,43 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-[3-hidroxi-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-propil]-6-metoxi-quinolin-3-ol (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) y trifetilfosfina (122 mg, 0,46 mmol, 1,6 eq) en N,N-dimetilformamida (38 mL). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y agua (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un producto en bruto que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 1: 1, v/v) proporcionando 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantreno en forma de un sólido amarillo claro (60 mg, 63% rendimiento).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9,03 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (d, J = 5,2 Hz, 2H).  
55 MS m/z (+ESI): 327,1 [M+H] $^+$ .

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

60 Se añade cloruro de amonio (4,0 g, 73,54 mmol, 6,0 eq) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 6-metoxi-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantreno (4,0 g, 12,26 mmol, 1,0 eq) y polvo de hierro (8,22 g, 147,10 mmol, 12,0 eq) en etanol (600 mL). La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 horas, a continuación se filtró mediante decalite, el disolvente se elimina y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y agua (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente:

65

éter de petróleo: acetato de etilo: metanol, 1: 1: 0 to 0: 25: 1, v/v/v) proporcionando 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina en forma de un sólido blanco (800 mg, 22% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,33-4,45 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 5H), 3,52 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (95 mg, 58% rendimiento) siguiendo el esquema 3 y análogo al ejemplo 1 utilizando 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico (85 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq) como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,73 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 488,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13: [1-(5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-piperidin-4-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de metil éster del ácido 5,5-difluoro-3-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-quinolin-4-carboxílico:

Se disolvió metil éster del ácido 3-Hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico (12,0 g, 51,45 mmol, 1,0 eq) en ácido sulfúrico concentrado (82 mL, 1,54 mol, 30,0 eq). La solución es enfriada a 0-10°C y se burbujea flúor gaseoso en la reacción durante 12 horas (100 mL/min). A continuación, la mezcla de reacción es vertida en una mezcla de carbonato sódico (163 g, 1,54 mol, 30,0 eq) y hielo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando metil éster del ácido 5, 5-difluoro-3-hidroxi-6-oxo-5, 6-dihidro-quinolin-4-carboxílico en forma de un sólido naranja (11,0 g, 84% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,41 (s, 1H), 7,67 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 256,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de metil éster del ácido 3-acetoxi-5,5-difluoro-6-oxo-5,6-dihidro-quinolin-4-carboxílico:

Una solución de metil éster del ácido 5, 5-difluoro-3-hidroxi-6-oxo-5, 6-dihidro-quinolin-4-carboxílico (11,1 g, 43,50 mmol, 1,0 eq) en acetona (100 mL) se enfrió a 0°C antes de la adición de anhídrido acético (8,2 mL, 87,0 mmol, 2,0 eq). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente es evaporado y el producto en bruto fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando metil éster del ácido 3-acetoxi-5, 5-difluoro-6-oxo-5,6-dihidro-quinolin-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (5,2 g, 40% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 298,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-hidroxi-quinolin-4-carboxílico:

Se añade 10% de paladio sobre carbón activado (178 mg, 0,17 mmol, 0,015 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de metil éster del ácido 3-acetoxi-5, 5-difluoro-6-oxo-5, 6-dihidro-quinolin-4-carboxílico (2,27 g, 11,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 mL). La mezcla resultante es agitada en un flujo de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-hidroxi-quinolin-4-carboxílico en forma de un semisólido amarillo claro (2,03 g, 95% rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 280,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico:

Se añade metanol (0,52 mL, 12,72 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-hidroxi-quinolin-4-carboxílico (1,18 g, 4,24 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 mL), seguido de trifetilfosfina (2,22 g, 12,72 mmol, 3,0 eq) y azodicarboxilato de dietilo (1,48 g, 12,72 mmol, 3,0 eq).

Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evapora proporcionando un producto en bruto que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 30: 1, v/v) proporcionando metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo (0,81 g, 65% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8,68 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS m/z (+ESI): 294,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 5-fluoro-4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol:

Se añade metil éster del ácido 3-acetoxi-5-fluoro-6-metoxi-quinolin-4-carboxílico (355 mg, 1,21 mmol, 1,0 eq) a 0°C a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (138 mg, 3,63 mmol, 3,0 eq) en tetrahidrofurano (5 mL). Después de 2 horas de agitación a 0°C, se utiliza una solución salina para templar la reacción y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que es suspendido en diclorometano: metanol (10: 1, v/v) y filtrado proporcionando 5-fluoro-4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol en forma de un sólido blancuzco (62 mg, 23% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8,40 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). MS m/z (+ESI): 224,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se añade dióxido de manganeso (299 mg, 4,3 mmol, 10,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 5-fluoro-4-hidroximetil-6-metoxi-quinolin-3-ol (120 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) en acetona (12 mL) y la mezcla resultante es agitada a 35°C durante 17 horas. El sólido es separado por filtración, lavado con acetona (3x10mL) y el filtrado se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: hexano, 1: 3, v/v) proporcionando 5-fluoro-3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (40 mg, 42% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,40 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H). MS m/z (+ESI): 222,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido marrón claro siguiendo el esquema 1 y análogo al ejemplo 1 utilizando tert-butil éster del ácido 5-fluoro-3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído, piperidin-4-il carbámico y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,30-2,49 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H). MS m/z (+ESI): 523,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 15: [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico:

#### Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(2,4-dihidro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Una solución de tert-butil éster del ácido [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico (1,80 g, 8,86 mmol, 1,0 eq), 3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-carbaldehído (2,14 g, 8,86 mmol, 1,0 eq) y L-prolina (408 mg, 3,54 mmol, 0,04 eq) en sulfóxido de dimetilo (23 mL) y agua (2,3 mL) es agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se extrae a continuación con diclorometano (230 mL) y agua (230 mL). La capa orgánica es lavada con solución salina (230 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 25: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(2, 4-dihidro-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (2,80 g, 71% rendimiento). MS m/z (+ESI): 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-acetoxi-3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético:

Se añade anhídrido acético (5,3 mL, 56,2 mmol, 10,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [trans-4-(2, 4-dihidro-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (2,5 g, 5,55 mmol, 1,0 eq) en piridina (50 mL) y la mezcla resultante es agitada a 50°C durante 14 horas. Piridina se elimina bajo presión reducida, el crudo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y la solución resultante es lavada sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), 1N de una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 x 100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada proporcionando el producto en bruto en forma de semisólido amarillo que es purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 25: 1, v/v) proporcionando 4-acetoxi-3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético en forma de un sólido amarillo claro (2,3 g, 77% rendimiento).  
MS m/z (+ESI): 529,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético:

Se añade 10% de paladio en carbón activo (500 mg, 4,70 mmol, 1,09 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-acetoxi-3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético (2,3 g, 4,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente bajo flujo de hidrógeno (10 bars) durante 72 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando 3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético en forma de semisólido amarillo (1,45 g, 71% rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.  
MS m/z (+ESI): 471,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-etil]-ciclohexil}-carbámico:

Se añade borohidruro sódico (920 mg, 24,2 mmol, 6,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-(trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-2-il éster del ácido acético (1,90 g, 4,04 mmol, 1,0 eq) en etanol (120 mL). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es acidificada con 1N de solución acuosa de ácido clorhídrico a pH 4. El disolvente es evaporado y el residuo se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 25: 1 a 15: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-etil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (1,26 g, 65% rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,23, 3,32 (2m, 2H), 2,84, 2,94 (2m, 2H), 1,34-1,71 (4m, 10H), 1,34 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 431,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade diisopropilazodicarboxilato (0,76 g, 3,80 mmol, 1,7 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-ilmetil)-etil]-ciclohexil}-carbámico (1,08 g, 2,26 mmol, 1,0 eq) y trifetilfosfina (1,90 g, 7,53 mmol, 3,33 eq) en tetrahidrofurano (120 mL). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evapora proporcionando un producto en bruto que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un polvo liofilizado blanco (670 mg, 71% rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84, 4,38 (2m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,72, 3,05 (2m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,15-1,20, 1,82-1,84 (2m, 10H).  
MS m/z (+ESI): 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 1 utilizando tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-pirido [3, 2-b] [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,99 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,83-2,10 (m, 5H), 1,20-1,48 (m, 5H).  
MS m/z (+ESI): 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 20: [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[2-(tiofen-2-il-sulfanil)-etil]-amina:

Preparación de 2-(2-bromo-etilsulfanil)-tiofeno

5 Se añade carbonato potásico (2,50 g, 18,07 mmol, 2,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tiofen-2-tiol (813  $\mu$ L, 8,61 mmol, 1,0 eq) en 1, 2-dibromoetano (10 mL) y la mezcla resultante es agitada a 78°C durante 3 horas. A continuación, se elimina el carbonato potásico por filtrado y el líquido madre se concentra proporcionando un producto en bruto que es purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: ciclohexano 100%) proporcionando 2-(2-bromo-etilsulfanil)-tiofeno en forma de un aceite amarillo claro (1,86 g, 95% rendimiento).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7,68 (dd, J = 1,2, 5,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,2, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 3,5, 5,3 Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,19 (m, 2H).

Preparación de [1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[2-(tiofen-2-ilsulfanil)-etil]-amina:

15 Se añade 2-(2-bromo-etilsulfanil)-tiofeno (317 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (6 mL), seguido de trietilamina (19  $\mu$ L, 0,13 mmol, 1,0 eq). Después de 72 horas de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: ciclohexano: acetato de etilo: metanol, 1: 3: 0 a 0: 1: 0 a 0: 9: 1, v/v/v) proporcionando [1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-1H-pirazol-4-il]-[2-(tiofen-2-ilsulfanil)-etil]-amina en forma de un aceite viscoso marrón (9 mg, 14% rendimiento).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,3, 5,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,91 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 439,4 [M+H] $^+$ .

30 Ejemplo 27: [6-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

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

35 Se añade tribromuro de fósforo (140 mg, 0,53 mmol, 1,3 eq) a 0°C a una suspensión agitada de 3-bromo-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-ol (100 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (1 mL). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 mL). La suspensión resultante es filtrada y la torta es lavada con agua y metanol proporcionando 7, 8-dibromo-2-metoxi-[1,5] naftiridina en forma de un sólido blanco (100 mg, 80% rendimiento).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8: 89 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

Preparación de bencil-(3-bromo-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-amina:

45 Se añade bencilamina (67 mg, 0,63 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 7, 8-dibromo-2-metoxi-[1, 5] naftiridina (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (10 mL), seguido de carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol, 2,0 eq). Después de 2 horas de agitación a 120°C, el disolvente se elimina y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando bencil-(3-bromo-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-amina en forma de un sólido amarillo claro (50 mg, 46% rendimiento).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (br, 1H), 5,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 344,0/346,0 [M+H] $^+$ .

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

60 Se añade tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (10 mg, 0,011 mmol, 0,04 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de bencil-(3-bromo-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-amina (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) en dioxano (6 mL) y agua (3 mL), seguido de (4',6'-diisopropil-3,4,5,6, 2'-pentametil-bifenil-2-il)-dimetil-fosfano (8 mg, 0,016 mmol, 0,06 eq). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución de hidróxido potásico (82 mg, 1,46 mmol, 5,0 eq) en agua (3 mL) y la mezcla resultante es agitada a 105°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL) y el pH es ajustado a 6 por adición de 1N de solución acuosa de ácido clorhídrico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 5: 1, v/v)

65

proporcionando 4-bencilamino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol en forma de un sólido amarillo claro (30 mg, 36% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,68 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 282,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Una suspensión de 4-bencilamino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) y 70% de hidróxido de paladio (18 mg, 0,09 mmol, 0,5 eq) en metanol (3 mL) es agitada a temperatura ambiente bajo flujo de hidrógeno (10 bars) durante 72 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando 4-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol en forma de un sólido gris (20 mg, 59% rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (br, 2H), 4,06 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 192,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [6-(2-bromo-acetil)-piridin-3-il]-carbámico:

Se añade cloruro de aluminio de (55 mg, 0,42 mmol, 0,1 eq) a 0°C a una solución agitada de tert-butil éster del ácido 6-(acetil-piridin-3-il)-carbámico (1,0 g, 4,23 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 mL). Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se añade, gota a gota, bromo (406 mg, 2,54 mmol, 0,7 eq) a 0°C durante 2,5 horas. Después de 2,5 horas de agitación a 0°C la mezcla de reacción es templada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, se elimina tetrahidrofurano y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 100: 1 a 20: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [6-(2-bromo-acetil)-piridin-3-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (235 mg, 14% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,48 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 315,3 / 317,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [6-[2-(4-amino-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-iloxi)-acetil]-piridin-3-il]-carbámico:

Se añade carbonato potásico (140 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [6-(2-bromo-acetil)-piridin-3-il]-carbámico (220 mg, 0,70 mmol, 1,0 eq) y 4-amino-6-metoxi-[1,5] naftiridin-3-ol (130 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (10 mL). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se elimina y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 100: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [6-[2-(4-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-iloxi)-acetil]-piridin-3-il]-carbámico en forma de un sólido marrón rojizo (90 mg, 24% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,25 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 426,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico:

Se añade ácido acético (110 mg, 1,83 mmol, 1,7 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [6-[2-(4-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-iloxi)-acetil]-piridin-3-il]-carbámico (470 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 mL) y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de cianoborohidruro sódico (370 mg, 5,89 mmol, 5,3 eq). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 200: 1 a 50: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (222 mg, 49% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,60 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). MS m/z (+ESI): 410,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico:

5 Se añade yoduro de metilo (10,5  $\mu$ L, 0,17 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico (70 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (4 mL), seguido de carbonato de cesio (55 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico en forma de un aceite viscoso naranja (89 mg, 75% rendimiento) que se utiliza directamente en la etapa siguiente.  
MS m/z (+ESI): 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Preparación de [6-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado amarillo claro siguiendo el esquema 5 y análogo al ejemplo 1 utilizando tert-butil éster del ácido [6-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10,97 (br, 1H), 10,86 (br, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,54 (br, 1H), 8,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,17 (br, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).  
MS m/z (+ESI): 515,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 35: [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico:

30 Preparación de bencil éster del ácido [trans-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (10 mg, 0,10 mmol, 1,2 equivalentes) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido trans-4-benciloxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico (23 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL), seguido de hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (63 mg, 0,16 mmol, 2,0 eq) y bicarbonato sódico (15 mg, 0,18 mmol, 2,2 eq). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1, v/v) proporcionando bencil éster del ácido [trans-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido incoloro (8 mg, 30% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 7,27-7,37 (m, 5H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 1,12-1,90 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 321,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Preparación de bencil éster del ácido (trans-4-acetil-ciclohexil)-carbámico:

Se añade cloruro de metilmagnesio (3M de solución en tetrahidrofurano, 31 mg, 0,41 mmol, 2,2 eq) a -10°C a una solución agitada de bencil éster del ácido [trans-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (60 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 mL). Después de 3 horas de agitación a -10°C, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 2: 1, v/v) proporcionando bencil éster del ácido (trans-4-acetil-ciclohexil)-carbámico en forma de un sólido blanco (20 mg, 39% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,27-7,38 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,59 (br, 1H), 3,42-3,55 (m, 1H), 2,27 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,11-2,14 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 276,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Preparación de bencil éster del ácido [trans-4-(2-bromo-acetil)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade bromo (160  $\mu$ L, 3,12 mmol, 1,0 eq) a 10°C a una solución agitada de bencil éster del ácido (trans-4-acetil-ciclohexil)-carbámico (850 mg, 3,12 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 mL). Después de 4 horas de agitación a 10°C, la mezcla de reacción se diluye con éter de petróleo (15 mL) y el precipitado resultante es recogido por filtrado

proporcionando bencil éster del ácido [trans-4-(2-bromo-acetil)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blanco (920 mg, 83% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,26-7,39 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,60 (br, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,69 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,13-2,14 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 354,3 / 356,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de bencil éster del ácido [trans-4-(3-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade carbonato potásico (246 mg, 1,78 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol (170 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (20 mL), seguido de bencil éster del ácido [trans-4-(2-bromo-acetil)-ciclohexil]-carbámico (315 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando bencil éster del ácido [trans-4-(3-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (2,33 g, 88% Rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,07 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,72 (br, 1H), 4,21 y 3,90 (2d, J = 10,4 Hz, 2H, sistema AB), 3,97 (s, 3H), 3,42-3,58 (m, 1H), 1,12-2,20 (m, 9H).  
MS m/z (+ESI): 465,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de bencil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade ácido acético (10 µL, 0,17 mmol, 5,4 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de bencil éster del ácido [trans-4-(3-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (15 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 mL) y metanol (3 mL), seguido de cianoborohidruro sódico (10 mg, 0,16 mmol, 5,0 eq). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 10: 1, v/v) proporcionando bencil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blanco (11 mg, 76% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,78 (br, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,58 (br, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 0,82-2,18 (m, 9H).  
MS m/z (+ESI): 449,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se añade 10% de paladio en carbón activo (285 mg, 2,68 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de bencil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (1,20 g, 2,68 mmol, 1,0 eq) en metanol (80 mL) y tetrahidrofurano (8 mL). La mezcla resultante es agitada bajo flujo de hidrógeno (1 bar) a 40°C durante 16 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina en forma de un sólido amarillo (620 mg, 74% rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.  
MS m/z (+ESI): 315,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de [trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico ácido

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blancuzco siguiendo el esquema 5 y análogo al ejemplo 27 utilizando trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] oxazina-6-carboxílico como materiales de partida.

MS m/z (+ESI): 490,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 37: [4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-diaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico:

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

Se añade cianuro de cobre (I) (39,3 g, 0,44 mol, 1,2 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 8-bromo-7-cloro-2-metoxi-[1, 5] naftiridina (100 g, 0,37 mol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (1,5 L). Después de 8 horas de agitación a 130°C, la mezcla de reacción es enfriada a temperatura inferior a la temperatura ambiente y tratada con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,5 L). La capa acuosa es separada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que es lavado con etanol (20 mL) proporcionando 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido blancuzco (49,5 g, 62% rendimiento).

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

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

Se añade hidruro sódico (70 mg, 1,73 mmol, 2,0 eq) a -30°C a una solución agitada de 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbonitrilo (190 mg, 0,87 mmol, 1,0 eq) y alcohol bencílico (187 mg, 1,73 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano (12 mL). Después de 2 horas de agitación a -30°C, la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y agua (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1, v/v) proporcionando 3-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (160 mg, 64% rendimiento).

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

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

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

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

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

Se añade una solución de amida del ácido 3-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carboxílico (640 mg, 2,07 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente a un matraz cargado con reactivo de Schwartz (800 mg, 3,1 mmol, 1,5 eq) y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se elimina proporcionando un bruto que es purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 1: 1, v/v) proporcionando una mezcla de aldehído y alcohol. Se añade esta mezcla es disuelta en metanol (20 mL) y borohidruro sódico (39 mg, 1,03 mmol, 0,5 eq) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se elimina proporcionando un bruto que es purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 4: 1, v/v) proporcionando (3-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-il)-metanol en forma de un sólido blanco (390 mg, 64% rendimiento).

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

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

Se añade 10% de paladio en carbón activo (140 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de (3-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-il)-metanol (390 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 mL). La mezcla resultante es agitada bajo flujo de hidrógeno (4 bars) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando 4-hidroximetil-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol en forma de un sólido blanco (220 mg, 81% rendimiento).

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

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

Se añade dióxido de manganeso (530 mg, 6,05 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-hidroximetil-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ol (250 mg, 1,21 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla resultante es agitada a 35°C durante 1 hora. El sólido es separado por filtración, lavado con acetona (3x10mL) y el filtrado se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 1: 4, v/v) proporcionando 4-hidroxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo claro (180 mg, 73% rendimiento).

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

Preparación de [4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-5,9-dia-za-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 15 utilizando tert-butil éster del ácido 4-hidroxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbaldehído, [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] oxazina-6-carboxílico como materiales de partida.

MS m/z (+ESI): 489,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 43: [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade tert-butoxido potásico (354 mg, 3,15 mmol, 2,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (2,6 g, 1,26 mmol, 1,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (45 mL) y tert-butanol (13 mL) bajo atmósfera de oxígeno. Después de 1 hora de agitación bajo atmósfera de oxígeno, la mezcla de reacción se purga con nitrógeno, y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y agua (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 250: 1 a 100: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blanco que es además purificado por HPLC preparativa obteniendo un sólido blanco (70 mg, 42% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,00 (br, 1H), 4,24 y 4,36 (2m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 0,91-1,08 y 1,67-1,88 (2m, 10H), 1,33 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 429,3 [M+H]<sup>+</sup>.

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

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 15 utilizando tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

MS m/z (+ESI): 520,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 44: [trans-4-(6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

Se añade clorocromato de piridina (2,92 g, 13,5 mmol, 10,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (580 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (40 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, se añade dietil éter (1000 mL) y la suspensión resultante es filtrada. El filtrado se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (280 mg, 37% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,04-1,24, 1,51-1,54, 1,77 (3m, 9H).

MS m/z (+ESI): 427,3 [M+H]<sup>+</sup>.

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

10 El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 15 utilizando tert-butil éster del ácido [trans-4-(4-hidroxi-6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,63 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,29, 1,63, 1,85 (3m, 9H).

MS m/z (+ESI): 518,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 47: [trans-4-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

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

25 Se añade en fracciones hidróxido sódico (5,86 g, 140,6 mmol, 2,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de etil éster del ácido 4-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-3-carboxílico (15,0 g, 56,25 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) y agua (80 mL). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se eliminó tetrahidrofurano, la capa acuosa se enfrió a temperatura inferior a 0°C y el pH es ajustado a 3 por adición de 2N de solución acuosa de ácido clorhídrico. El precipitado resultante es recogido por filtrado, lavado con agua y secado en alto vacío proporcionando ácido 4-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-3-carboxílico en forma de un sólido rojo claro (12,9 g, 96% rendimiento).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,6 Hz, 1h), 4,07 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 239,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

40 Se añade alcohol bencilico (5,78 g, 53,43 mmol, 2,5 eq) a -45°C a una solución agitada de ácido 4-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-3-carboxílico (5,1 g, 21,37 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (100 mL), seguido de hidruro sódico (2,46 g, 53,43 mmol, 2,5 eq). Después de 2 horas de agitación a -40°C y 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es templada con hielo-agua, el pH es ajustado a 3-4 por adición de a 2N solución acuosa de ácido clorhídrico. El precipitado resultante es recogido por filtrado, lavado con agua y secado en alto vacío proporcionando ácido 4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-3-carboxílico en forma de un sólido rojo claro (6,5 g, 98% rendimiento).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,32 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31-7,47 (m, 6H), 6,12 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 311,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de tert-butil éster del ácido (4-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-il)-carbámico:

50 Se añade difenilfosforil azida (25,0 mL, 116,0 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-3-carboxílico (24,0 g, 77,34 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (300 mL), seguido de tert-butanol (8,5 mL, 89,71 mmol, 1,16 eq) y trietilamina (104,5 mL, 773,4 mmol, 10,0 eq). Después de 30 minutos de agitación a 70°C y 2 horas a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura inferior a la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y una solución saturada de bicarbonato sódico (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando tert-butil éster del ácido (4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-il)-carbámico en bruto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

MS m/z (+ESI): 382,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Preparación de 4-benciloxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-ilamina:

65 Se añade ácido trifluoroacético (10,0 mL, 131,2 mmol, 20,0 eq) a 0°C a una solución agitada de tert-butil éster del ácido (4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-il)-carbámico (2,50 g, 6,55 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 mL). Después de 20 horas de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y agua (200 mL) y el pH es ajustado a 12 por adición de 1N de solución acuosa de hidróxido sódico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando 4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ilamina en forma de un sólido amarillo claro (1,70 g, 92% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,14 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 282,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5

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

Se añade 10% de paladio en carbón activo (76 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 4-benciloxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-ilamina (200 mg, 0,71 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 mL). La mezcla resultante es agitada bajo flujo de hidrógeno (3 bars) a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 50: 1 to 10: 1, v/v) proporcionando 3-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-ol en forma de un sólido amarillo (39 mg, 29% rendimiento).

10

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 192,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Preparación de ácido [trans-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-acético:

Se añade ácido trifluoroacético (44,6 mL, 583,0 mmol, 30,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido (trans-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acético (5,0 g, 19,4 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 mL). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante es disuelto en piridina (150 mL) y se añade anhídrido ftálico (5,0 g, 33,0 mmol, 1,7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 4 horas, a continuación se elimina la piridina y se añade anhídrido acético (40 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas, a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y agua (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 50: 1 to 10: 1, v/v) proporcionando [trans-4-(1, 3-dioxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-acético ácido en forma de un sólido blanco (4,82 g, 86% rendimiento).

20

25

30

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,04 (br, 1H), 7,93 (s, 4H), 4,00 (m, 1H), 1,07-2,39 (m, 11H). MS m/z (-ESI): 286,1 [M-H]<sup>+</sup>.

Preparación de ácido [trans-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-acético:

Una mezcla de cloruro de tionilo (50 mL, 685,0 mmol, 50,7 eq) y ácido [trans-4-(1, 3-dioxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-acético (3,88 g, 13,5 mmol, 1,0 eq) se calienta en reflujo durante 4 horas antes de la adición de bromo (761 μL, 14,85 mmol, 1,1 eq). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 14 horas, a continuación se concentró proporcionando un residuo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

35

40

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,82 (s, 4H), 4,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,79-2,48 (m, 9H).

Preparación de 2-bromo-[trans-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-N-(4-hidroxi-6-metoxi-[1,5]naftiridin-3-il)-acetamida:

Se añade trietilamina (2,0 mL, 14,38 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido [trans-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-acético (1,22 g, 3,17 mmol, 1,1 eq) y 3-amino-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-ol (550 mg, 2,88 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (80 mL). Después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó proporcionando un residuo que se utiliza directamente en la etapa siguiente (670 mg, 71% rendimiento).  
MS m/z (+ESI): 539,0/541,0 [M+H]<sup>+</sup>.

45

50

Preparación de 2-[trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1,3-diona:

Se añade carbonato potásico (2,49 g, 18,03 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-bromo-[trans-4-(1, 3-dioxo-1, 3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-N-(4-hidroxi-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-3-il)-acetamida (3,24 g, 6,01 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (30 mL). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas de agitación a 55°C, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 50: 1, v/v) proporcionando 2-[trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona en forma de un sólido amarillo claro (1.35 g, 49% rendimiento).

55

60

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,16 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,61, 5,05 (2m, 1H), 3,99-4,16 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 1,56-1,99 (m, 9H).  
MS m/z (+ESI): 459,4 [M+H]<sup>+</sup>.

65

Preparación de 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-2-ona:

Se añade hidrazina hidratada (2M de solución en metanol, 10 mL, 20,0 mmol, 7,96 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-[trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1,3-diona (1,15 g, 2,51 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (15 mL) y metanol (15 mL). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas de agitación a 55°C, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-2-ona en forma de un sólido amarillo (260 mg, 32% rendimiento).

MS m/z (+ESI): 329,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se añade complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2M de solución en tetrahidrofurano, 12,5 mL, 25,0 mmol, 10,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-2-ona (821 mg, 2,50 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (80 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 3 horas, enfriada a una temperatura inferior a 0°C y templada cuidadosamente con metanol (10 mL) y a continuación evaporada proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 1: 1, v/v) proporcionando trans-4-(6-metoxi-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina en forma de un sólido amarillo (340 mg, 45% rendimiento).

MS m/z (+ESI): 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 7 y análogo al ejemplo 1 utilizando trans-4-(6-metoxi-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

MS m/z (+ESI): 506,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 48: [trans-4-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-6-ol:

Se añade 47% de ácido bromhídrico (36 mL, 0,33 mol, 75,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (1,8 g, 4,36 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (25 mL). Después de 18 horas de agitación a 130°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura inferior a la 0°C y el precipitado resultante es recogido por filtrado, lavado con acetonitrilo y secado en alto vacío proporcionando 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-6-ol en forma de un sólido amarillo claro (1,13 g, 87% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,70 (br, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 3H) 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 5H), 1,18-1,33 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 15 utilizando 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-6-ol y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,80-1,98 (m, 5H), 1,20-1,40 (m, 5H). MS m/z (+ESI): 490,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 49: [trans-4-(6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 2-[trans-4-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1,3-diona:

Se añade carbonato sódico (405 mg, 3,82 mmol, 3,5 eq) a -5°C a una solución agitada de 2-[trans-4-(6-metoxi-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona (500 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en

N, N-dimetilformamida (30 mL), seguido de yodometano (408  $\mu$ L, 6,55 mmol, 6,0 eq). Después de 14 horas de agitación a 5°C, el disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y agua (100 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un producto en bruto que es purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 50: 1, v/v) proporcionando 2-[trans-4-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona en forma de un semisólido rojo claro (420 mg, 81% rendimiento).  
MS m/z (+ESI): 473,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Preparación de 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1-metil-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-2-ona:

Se añade hidrazina hidratada (2M de solución en metanol, 3,56 mL, 7,12 mmol, 8,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-[trans-4-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona (420 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL) y metanol (20 mL). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas de agitación a 55°C, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-2-ona en forma de un sólido gris claro (160 mg, 56% rendimiento).

15  
20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8,66 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 1,08-1,78 (m, 8H), 0,80-1,00 (m, 1H).  
MS m/z (+ESI): 343,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de trans-4-(6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina:

25 Se añade un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2M solución en tetrahidrofurano, 60,0 mL, 120,0 mmol, 24,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-(trans-4-amino-ciclohexil)-6-metoxi-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-2-ona (1,67 g, 4,88 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (600 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 3 horas, enfriada a temperatura inferior a 0°C y templada cuidadosamente con metanol (100 mL) y a continuación evaporada proporcionando trans-4-(6-metoxi-1-metil-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina en bruto que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Preparación de [trans-4-(6-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

35 El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blancuzco siguiendo el esquema 7 y análogo al ejemplo 47 utilizando trans-4-(6-metoxi-1-metil-2, 3-dihidro-1H-4-oxa-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.  
MS m/z (+ESI): 520,6 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 50: [trans-4-(3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 3-hidroxi-quinolin-4-carbaldehído:

45 Se añade quinolin-3-ol (500 mg, 3,44 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de hidróxido sódico (1,6 g, 40,0 mmol, 11,6 eq) en cloroformo (1 mL) y agua (10 mL). Después de 2 horas de agitación a 100°C, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y agua (20 mL) y el pH es ajustado a 4 por adición de 1N de una solución acuosa de ácido clorhídrico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: diclorometano: metanol, 200: 1, v/v) proporcionando 3-hidroxi-quinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (60 mg, 10% rendimiento).

50  
55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10,78 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H).  
MS m/z (+ESI): 174,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

60 El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 6 y análogo al ejemplo 15 utilizando tert-butil éster del ácido 3-hidroxi-quinolin-4-carbaldehído, [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,93 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,97 (m, 5H), 1,34 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 474,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 62: [trans-4-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Preparación de 2-[trans-4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1,3-diona:

Se añade anhídrido ftálico (200 mg, 1,34 mmol, 2,53 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina (200 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) en piridina (4 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 3 horas, a continuación se elimina piridina y se añade anhídrido acético (1 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando 2-[trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona en forma de un semisólido marrón claro (190 mg, 69% rendimiento).

MS m/z (+ESI): 445,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 2-[trans-4-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1,3-diona:

Se añade carbonato de cesio (119 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-[trans-4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona (190 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (3 mL), seguido de yodometano (23 µL, 0,36 mmol, 1,0 eq). Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, un equivalente adicional de yodometano se añade a la mezcla de reacción y, después de 2 horas de agitación, el disolvente se eliminó proporcionando un residuo que se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: ciclohexano: acetato de etilo: metanol, 1:3:0 a 0:1:0 a 0:9:1, v/v/v) proporcionando 2-[trans-4-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona en forma de un sólido naranja (113 mg, 54% rendimiento).

MS m/z (+ESI): 459,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de trans-4-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina:

Se añade hidrazina hidratada (2M de solución en metanol, 90 µL, 0,18 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-[trans-4-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-isoindol-1, 3-diona (105 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en etanol (3 mL). Después de 16 horas de agitación a 50°C, el disolvente se eliminó proporcionando trans-4-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina en forma de un semisólido naranja (80 mg, 93% rendimiento).

MS m/z (+ESI): 329,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de [trans-4-(6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

El compuesto del título se preparó en forma de un semisólido naranja siguiendo el esquema 5 y análogo al ejemplo 27 utilizando trans-4-(6-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-4, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexilamina y ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

MS m/z (+ESI): 520,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 63: [trans-4-(6-ethoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

Se añade yoduro de etilo (6 µL, 0,07 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de [trans-4-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1,4] tiazina-6-carboxílico (40 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) en N, N-dimetilformamida (4 mL), seguido de hidruro sódico (55% pureza, 3,2 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, 1,0 equivalente adicional de yoduro de etilo e hidruro sódico se añaden a la mezcla de reacción que es agitada a temperatura ambiente durante una hora. A continuación el disolvente es evaporado y el crudo se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por HPLC preparativa proporcionando [trans-4-(6-ethoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico en forma de un polvo liofilizado blancuzco (11 mg, 27% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,22-1,45 (m, 8H).

MS m/z (+ESI): 518,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 72: [4-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

5 Preparación del ácido 6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico:

Se añade 10% de paladio en carbón activo (140 mg, 0,14 mmol, 0,05 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 6-metoxi-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico (700 mg, 2,72 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla resultante es agitada bajo flujo de hidrógeno (3 bars) a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando ácido 6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico en forma de un semisólido amarillo claro (520 mg, 74% rendimiento) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm: 8,67 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,38, 4,49 (2m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30, 3,36 (2m, 3H).  
MS m/z (+ESI): 260,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 2-bromo-1-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-etanona:

20 Se añade trietilamina (110  $\mu\text{L}$ , 0,77 mmol, 2,0 eq) a 0°C a una solución agitada de ácido 6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL), seguido de etil clorofornato (73  $\mu\text{L}$ , 0,77 mmol, 2,0 eq). Después de 1 hora de agitación a 0°C, se añade una solución de diazometano en dietil éter (20 mL, recién preparado) a 0°C a la mezcla de reacción. Después de 2 horas de agitación a 0°C, se añade un 33% de solución de ácido bromhídrico en ácido acético (200  $\mu\text{L}$ , 1,16 mmol, 3,0 eq) a 0°C a la mezcla de reacción. Después de 1 hora de agitación a 0°C, el disolvente se eliminó proporcionando un producto en bruto que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 3: 1, v/v) proporcionando 2-bromo-1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-etanona en forma de un aceite amarillo claro (33 mg, 25% rendimiento).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm: 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,21, 4,52 (2m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,11-3,45 (3m, 3H).  
MS m/z (+ESI): 336,8, 338,8 [M+H]<sup>+</sup>.

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

35 Se añade tiourea (190 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-bromo-1-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-etanona (850 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq) en etanol (200 mL) y la suspensión resultante fue calentada a reflujo durante 15 minutos. A continuación pH de la mezcla de reacción se ajusta a 8-10 por adición de 30% de solución acuosa de amoníaco. El disolvente se eliminó proporcionando el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa proporcionando 4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-tiazol-2-ilamina en forma de un sólido blanco (60 mg, 13% rendimiento).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm: 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,18, 4,50 (2m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,22, 3,40 (2m, 3H).  
MS m/z (+ESI): 314,0 [M+H]<sup>+</sup>.

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

50 El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blanco siguiendo el esquema 1 y análogo al ejemplo 1 utilizando ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico y 4-(6-metoxi-3, 4-dihidro-2H-1-oxa-9-aza-fenantren-3-il)-tiazol-2-ilamina como materiales de partida.

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm: 12,74 (br, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,45-3,60 (m, 5H).  
MS m/z (+ESI): 505,4 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 76: [trans-4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

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

65 3-Cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbonitrilo (5,0 g, 22,8 mmol, 1,0 eq) es suspendido en 10% de solución acuosa de hidróxido sódico (125 mL) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 100 mL) y el pH es ajustado a 3-4 por adición de 3N de solución

acuosa de ácido clorhídrico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo, 1: 1 a 4: 1, v/v) proporcionando amida del ácido 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carboxílico en forma de un sólido blancuzco (3,44 g, 64% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 y 8,05 (2s, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 238,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se añade clorhidrato de bis(ciclopentadienil)zirconio (814 mg, 3,2 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de amida del ácido 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carboxílico (500 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (35 mL). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es filtrada mediante decalite, concentrada y purificada por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo, 1: 8, v/v) proporcionando 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbaldehído en forma de un sólido blancuzco (185 mg, 28% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 223,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-formil-2-hidroxi-etil]-ciclohexil}-carbámico:

Se agita una solución de tert-butil éster del ácido [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico (3,1 g, 25,1 mmol, 1,0 eq), 3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridina-4-carbaldehído (5,6 g, 25,1 mmol, 1,0 eq) y L-prolina (1,16 mg, 10,1 mmol, 0,4 eq) en sulfóxido de dimetilo (100 mL) y agua (15 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La capa orgánica es lavada con solución salina (300 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo, 1: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-1-formil-2-hidroxi-etil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (4,5 g, 39% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,37 (br, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,10-2,07 (m, 9H), 1,43 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 464,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-1-formil-vinil]-ciclohexil}-carbámico:

Se añade anhídrido acético (9,95 g, 97,5 mmol, 10,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-1-formil-2-hidroxi-etil]-ciclohexil}-carbámico (4,5 g, 9,7 mmol, 1,0 eq) en piridina anhidra (100 mL). Después de 30 horas de agitación a temperatura ambiente y 90 horas de agitación a 50°C, el disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: diclorometano, 9: 2: 1 a 6: 2: 1, v/v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-1-formil-vinil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido blanco (3,40 g, 79% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,47 (br, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,10-2,20 (m, 8H), 1,45 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de tert-butil éster del ácido {trans-4-[1-(bencilamino-metil)-2-(3-cloro-6-metoxi-[1,5]naftiridin-4-il)-vinil]-ciclohexil}-carbámico:

Se añade bencilamina (360 mg, 3,36 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido {trans-4-[2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-1-formil-vinil]-ciclohexil}-carbámico (500 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 mL), seguido de ácido acético (337 mg, 5,61 mmol, 5,0 eq) y cianoborohidruro sódico (352 mg, 5,61 mmol, 5,0 eq). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y una solución saturada de bicarbonato sódico (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando un residuo que fue purificado por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo, 3: 1 to 1: 1, v/v)

proporcionando tert-butil éster del ácido {trans-4-[1-(bencilamino-metil)-2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-vinil]-ciclohexil}-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (320 mg, 53% rendimiento).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90-7,26 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (br, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 4H), 1,35-1,55 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 537,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(1-bencil-6-metoxi-1,2-dihidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

15 Se añade una solución de hidróxido sódico (500 mg, 12,5 mmol, 33,6 eq) en agua (6 mL) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido {trans-4-[1-(bencilamino-metil)-2-(3-cloro-6-metoxi-[1, 5] naftiridin-4-il)-vinil]-ciclohexil}-carbámico (200 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (6 mL). Después de 16 horas de agitación a 60°C, tetrahidrofurano se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 5: 1 to 3: 1, v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(1-bencil-6-metoxi-1, 2-dihidro-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido amarillo claro (110 mg, 59% rendimiento).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10-7,40 (m, 6H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 (br, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,10-2,20 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). MS m/z (+ESI): 501,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Preparación de tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico:

30 Se añade 10% de paladio en carbón activo (1,20 g, 1,13 mmol, 0,94 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de tert-butil éster del ácido [trans-4-(1-bencil-6-metoxi-1, 2-dihidro-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico (600 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq) en etanol (60 mL). La mezcla resultante es agitada bajo flujo de hidrógeno (1 bar) a 60°C durante 3 horas. A continuación, el catalizador es eliminado por filtrado y la solución se concentró proporcionando el producto en bruto que se purificó por columna de cromatografía (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo: diclorometano, 1:3:1, v/v/v) proporcionando tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico en forma de un sólido blancuzco (292 mg, 59% rendimiento).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (br, 1H), 4,22 (br, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,05-2,10 (m, 10H), 1,45 (s, 9H).  
MS m/z (+ESI): 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Preparación de [trans-4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,5,9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico:

45 El compuesto del título se preparó en forma de un polvo liofilizado blancuzco siguiendo el esquema 8 y análogo al ejemplo 1 utilizando tert-butil éster del ácido [trans-4-(6-metoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 5, 9-triaza-fenantren-3-il)-ciclohexil]-carbámico y ácido 3-oxo-3, 4-dihidro-2H-benzo [1, 4] tiazina-6-carboxílico como materiales de partida.

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,29 (m, 5H).  
MS m/z (+ESI): 504,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Los ejemplos enumerados en la tabla siguiente se prepararon utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	MS m/z (+ESI)
5	1	Ejemplos 2 y 3	10,51 (br, 1H), 8,38 (s,1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,25 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,42 (s,2H), 3,31 (s, 2H), 2,98-3,27 (m, 5H), 2,86 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,83 (m,2H), 1,29 (m, 2H)	507,6 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 441 348 T3

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm	MS m/z (+ES l)
6	1	Ejemplo 1	10,80 (br, 1H), 8,32 (s,1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz,1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,98 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,63 (s,2H), 4,45 (d, J = 11,4Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (m,1H), 3,23 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,81 (m,2H), 1,56 (m, 2H)	489,6 [M+H] <sup>+</sup>
7	1	Ejemplo 1	11,02 (br, 1H), 8,34 (s,1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz,1H), 7,97 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,48 (d, J = 10,9 Hz,1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (m,1H), 3,05 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)	506,6 [M+H] <sup>+</sup>
8	1	Ejemplo 1	8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,20 (m,2H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,19 (br, 1H), 4,44 (d, J = 11,4 Hz,1H), 4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m,1H), 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (m,2H)	491,6 [M+H] <sup>+</sup>
9	1	Ejemplo 1	8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,20 (s,1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,19 (br, 1H), 4,44 (d, J = 11,4 Hz,1H), 4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m,1H), 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (m,2H)	525,6 [M+H] <sup>+</sup>
10	1	Ejemplos 1 y 3	-	521,6 [M+H] <sup>+</sup>
11	1	Ejemplos 2 y 3	11,17 (br, 1H), 8,38 (s,1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,27 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,98-3,28 (m, 7H), 2,88 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (m,1H), 1,86 (m, 2H), 1,31 (m, 2H)	492,6 [M+H] <sup>+</sup>
12	3	Ejemplos 2 y 4	10,55 (s, 1H), 8,36 (s,1H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz,1H), 7,20 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,00 (s,2H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 2H)	474,3 [M+H] <sup>+</sup>
14	1	Ejemplo 1	8,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (dd, J= 1,1, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,57 (t, J = 9,0Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 3,7, 5,0 Hz, 1H), 7,18 (s,1H), 4,44 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,40 (m,1H), 3,23 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,31-2,47 (m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,61 (m, 2H)	509,4 [M+H] <sup>+</sup>
16	6	Ejemplo 1	-	488,3 [M+H] <sup>+</sup>
17	6	Ejemplos 1 y 2	-	475,3 [M+H] <sup>+</sup>
18	6	Ejemplos 1 y 2	10,50 (s, 1H), 8,31 (s,1H), 7,81 (d, J = 9,8 Hz,1H), 7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (m,1H), 3,68 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,35 (m,1H), 1,98 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,95-1,20 (m, 4H)	490,2 [M+H] <sup>+</sup>
19	1	Ejemplos 1 y 3	-	506,5 [M+H] <sup>+</sup>
21	6	Ejemplo 1	10,65 (s, 1H), 8,33 (s,1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz,1H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 4,44 (m,1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (m, 1 H), 3,50 (s, 2H), 3,12 (m,1H), 2,76 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,20-1,42 (m, 5H)	504,2 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 441 348 T3

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm	MS m/z (+ES l)
22	1	Ejemplo 1	8,37 (s, 1H), 7,97 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,3, 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,07 (m,1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m,1H), 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,53 (m,2H)	509,2 [M+H] <sup>+</sup>
23	1	Ejemplo 1	11,01 (s, 1H), 8,38 (s,1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz,1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,77 (dd, J = 1,3,9,2 Hz, 1H), 7,57 (m,2H), 4,46 (m, 1 H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,64 (s,2H), 3,41 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,90-3,10 (m,3H), 2,40-2,58 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m,2H)	524,2 [M+H] <sup>+</sup>
24	1	Ejemplo 1	8,38 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,4, 9,2 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (br, 1H), 4,45 (m,1H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,18-3,28 (m,1H), 2,92-3,07 (m, 5H), 2,43 (m, 2H), 1,85 (m,2H), 1,50 (m, 2H)	510,2 [M+H] <sup>+</sup>
25	1	Ejemplo 1	8,38 (s, 1H), 8,36 (s,1H), 8,12 (d, J = 0,5 Hz,1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz,1H), 7,78 (dd, J = 1,6,9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J =9,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 0,6, 5,3 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (m,1H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,33-2,48 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)	498,1 [M+H] <sup>+</sup>
26	1	Ejemplo 1	10,80 (s, 1H), 8,38 (s,1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz,1H), 7,77 (dd, J = 1,6,9,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J =9,0 Hz, 1H), 7,42 (m,2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz,1H), 4,62 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (m,1H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)	507,2 [M+H] <sup>+</sup>
28	5	Ejemplo 27	-	501,1 [M+H] <sup>+</sup>
29	6	Ejemplo 1	11,35 (br, 1H), 8,33 (s,1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz,1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz,1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz,1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz,1H), 7,20 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (m,1H), 3,75 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,86-2,08 (m, 5H), 1,23-1,48 (m, 5H)	489,3 [M+H] <sup>+</sup>
30	6	Ejemplo 1	8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,20 (m,2H), 6,95 (m, 3H), 6,18 (br, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (m,1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,75 (m,1H), 2,02 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,20-1,44 (m,5H)	490,2 [M+H] <sup>+</sup>
31	3	Ejemplo 4	10,98 (s, 1H), 8,40 (s,1H), 8,18 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,20-7,30 (m,4H), 5,12 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (m, 2H)	474,5 [M+H] <sup>+</sup>
32	3	Ejemplo 4	10,25 (s, 1H), 8,40 (s,1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,95 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 5,08 (m,1H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (m, 2H)	459,5 [M+H] <sup>+</sup>
33	3	Ejemplo 4	10,60 (s, 1H), 8,40 (s,1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,23 (m,2H), 5,11 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (m, 2H)	463,4 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 441 348 T3

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm	MS m/z (+ES l)
34	1	Ejemplo 1	11,37 (s, 1H), 8,38 (s,1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz,1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz,1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,97 (s,3H), 3,78 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,53 (m, 2H)	508,5 [M+H] <sup>+</sup>
36	5	Ejemplo 27	10,63 (s, 1H), 8,20 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s,1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,0Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,3Hz, 1H), 4,34 (dd, J =3,3,11,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s,2H), 3,43 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,29 (m, 4H)	506,4 [M+H] <sup>+</sup>
38	6	Ejemplo 15	-	505,3 [M+H] <sup>+</sup>
39	6	Ejemplos 2 y 15	-	491,4 [M+H] <sup>+</sup>
40	6	Ejemplo 15	-	491,4 [M+H] <sup>+</sup>
41	5	Ejemplo 27	8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,1, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,0, 3,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz,1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 3,3, 11,0 Hz,1H), 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 1,90 (m,4H), 1,58 (m, 1H), 1,33 (m, 4H)	492,4 [M+H] <sup>+</sup>
42	1	Ejemplo 1	-	491,4 [M+H] <sup>+</sup>
45	6	Ejemplos 2 y 15	10,48 (s, 1H), 8,67 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 8,64 (s,1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 2,8,9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J =7,9 Hz, 1H), 6,93 (m,2H), 4,74 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,58 (m,1H), 2,30 (m, 1H), 1,08,1,53, 1,88 (3m, 9H)	504,5 [M+H] <sup>+</sup>
46	1	Ejemplo 1	11,36 (br, 1H), 8,34 (s,1H), 7,85 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,04 (m,2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,58 (m,1H), 1,89 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)	490,5 [M+H] <sup>+</sup>
51	6	Ejemplo 15	11,34 (br, 1H), 8,52 (s,1H), 7,97 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,47 (m,1H), 3,94 (t, J = 10,3 Hz,1H), 3,77 (m, 1 H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,97 (m, 5H), 1,30 (m,5H)	459,5 [M+H] <sup>+</sup>
52	6	Ejemplo 15	-	476,5 [M+H] <sup>+</sup>
53	6	Ejemplo 15	-	477,5 [M+H] <sup>+</sup>
54	6	Ejemplos 2 y 15	-	478,5 [M+H] <sup>+</sup>
55	6	Ejemplo 15	-	458,5 [M+H] <sup>+</sup>
56	1	Ejemplo 1	8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,27 (m, 4H), 4,06 (m,1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (m,1H), 2,98 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)	494,2 [M+H] <sup>+</sup>
57	3	Ejemplos 2 y 4	-	443,4 [M+H] <sup>+</sup>
58	3	Ejemplos 2 y 4	-	455,4 [M+H] <sup>+</sup>
59	3	Ejemplos 2 y 4	-	437,4 [M+H] <sup>+</sup>
60	1	Ejemplo 1	11,34 (br, 1H), 8,35 (2s,1H), 7,97 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,61 (2s, 1H), 7,46 (2d, J = 8,2 Hz,1H), 7,21 (m, 2H), 4,73 (2s, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,92 (2s,3H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (m,1H), 1,54 (m, 2H)	476,4 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 441 348 T3

Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm	MS m/z (+ES I)
61	6	Ejemplo 15	-	492,5 [M+H] <sup>+</sup>
64	3	Ejemplo 4	10,75 (s, 1H), 10,45 (s,1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, J = 0,5Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,56 (m,2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,54 (s, 2H)	489,5 [M+H] <sup>+</sup>
65	3	Ejemplo 4	10,89 (s, 1H), 10,36 (s,1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz,1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz,1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz,1H), 5,09 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (m,2H)	473,5 [M+H] <sup>+</sup>
66	3	Ejemplo 4	11,27 (br, 1H), 10,12 (s,1H), 8,49 (s, 1 H), 8,22 (m, 2H), 7,74 (d, J = 0,6Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (m,2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (m, 2H)	474,5 [M+H] <sup>+</sup>
67	6	Ejemplo 63	10,66 (s, 1H), 8,35 (s,1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz,1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 4,46 (m,1H), 4,25 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (m,1H), 2,70-2,80 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (m,1H), 1,94 (m, 4H), 1,25-1,45 (m, 5H)	557,6 [M+H] <sup>+</sup>
68	6	Ejemplo 63	10,66 (s, 1H), 8,34 (s,1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz,1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 4,46 (m,1H), 4,30 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,75-3,85 (m,3H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,07 (m,1H), 1,93 (m, 4H), 1,25-1,45 (m, 5H)	548,6 [M+H] <sup>+</sup>
69	6	Ejemplo 63	10,66 (s, 1H), 8,34 (s,1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz,1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,81 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,45 (m,1H), 4,22 (t, J = 4,2 Hz,2H), 4,04 (dd, J = 4,9,10,9, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,03 (m,3H), 1,90 (m, 4H), 1,25-1,45 (m, 7H)	604,7 [M+H] <sup>+</sup>
70	6	Ejemplo 63	10,66 (s, 1H), 8,33 (s,1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz,1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,91 (m,1H), 4,44 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (m, 1 H), 3,51 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,22-1,45 (m, 11H)	532,6 [M+H] <sup>+</sup>
71	6	Ejemplo 63	10,66 (s, 1H), 8,33 (s,1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz,1H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz,1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,45 (m,1H), 4,13 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,25-1,45(m, 5H), 1,06 (t, J = 7,4Hz, 3H)	532,6 [M+H] <sup>+</sup>
73	3	Ejemplo 4	10,78 (s, 1H), 10,48 (s,1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz,1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,10 (d, J = 9,0Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,01 (s,3H), 3,45-3,65 (m, 5H)	500,5 [M+H] <sup>+</sup>
74	3	Ejemplos 2 y 4	-	475,5 [M+H] <sup>+</sup>
75	6	Ejemplo 63	-	547,6 [M+H] <sup>+</sup>

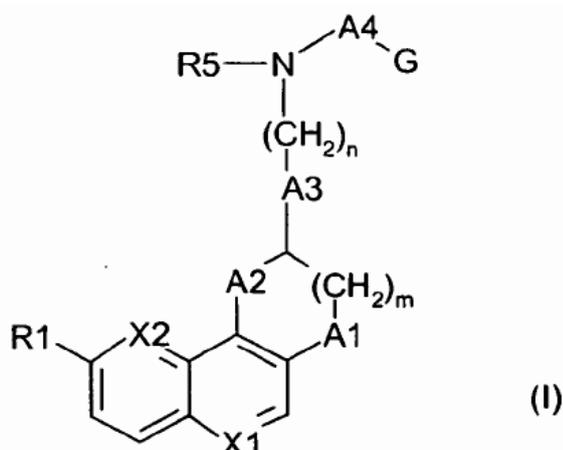
Número de ejemplo	Esquema de referencia	Referencia para la preparación	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm	MS m/z (+ES I)
77	3	Ejemplo 4	10,73 (s, 1H), 10,19 (s,1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,22-7,27 (m,2H), 6,83 (t, J = 2,7 Hz,1H), 6,22 (dd, J = 1,7,2,9 Hz, 1H), 4,84 (m,1H), 4,43 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,41 (m,1H)	487,4 [M+H] <sup>+</sup>
78	5	Ejemplos 27 y 35 & 48	10,66 (s, 1H), 10,47 (s,1H), 9,17 (d, J = 3,8 Hz,1H), 8,45 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 4,46 (dd, J =2,5, 11,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 2,7, 11,2 Hz,1H), 3,75 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,68 (m,1H), 1,29 (m, 4H)	491,2 [M+H] <sup>+</sup>
79	6	Ejemplo 63	-	548,6 [M+H] <sup>+</sup>
80	3	Ejemplos 2 y 4	-	460,5 [M+H] <sup>+</sup>
81	3	Ejemplos 2 y 4	-	459,5 [M+H] <sup>+</sup>
82	5	Ejemplo 27	10,65 (br, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz,1H), 7,50 (d, J = 2,7 Hz,1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 2,7, 9,2 Hz,1H), 7,08 (d, J = 3,6 Hz,1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (s,2H), 3,42 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,30 (m, 5H)	505,5 [M+H] <sup>+</sup>

## Ensayo de actividad antimicrobiana

- 5 La actividad antimicrobiana de los compuestos es determinada por el procedimiento de concentración inhibitoria mínima (MIC). Las MIC para todas las bacterias excepto los pneumococos y Haemophilus influenzae son obtenidas por microdilución de caldo con caldo Mueller-Hinton ajustado catiónicamente (CAMHB; BBL) de acuerdo con las normas CLSI (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5a edición.; norma aprobada M7-A6. National Committee for
- 10 Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.), con las siguientes modificaciones:  
 (i) para pneumococos CAMHB es suplementado con 5% (v/v) de suero de caballo; (ii) para Haemophilus influenzae CAMHB es suplementado con 5% (v/v) enriquecimiento de Fildes (BBL) (Pankuch, G. A., Hoellman, D. B., Lin, G., Bajaksouzian, S., Jacobs, M. R., y Appelbaum, P. C. 1998. La actividad de HMR 3647 en comparación con las de cinco agentes contra Haemophilus influenzae y Moraxella catarrhalis por determinación MIC y ensayo de letalidad.
- 15 Antimicrob. Agents Chemother. 42:3032-3034). Se incuban placas de microtitulación a 35°C en aire ambiente durante un tiempo de 20 a 24 horas y a continuación se inspeccionan utilizando un lector de placas de microtitulación iluminadas dotado de un espejo amplificador (MIC 2000; Cooke Laboratory Products, Alexandria, Va). Los compuestos de la presente invención son testados contra varias cepas de bacterias comprendiendo
- 20 Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes; Enterobacter aerogenes; Enterobacter cloacae y Streptococcus pneumoniae. Todos los compuestos a título de ejemplo tienen valores MIC para Staphylococcus aureus ATCC29213, Staphylococcus epidermidis ATCC14990 y Streptococcus pneumoniae ATCC49619 inferiores o iguales a 8 mg/L excepto los ejemplos 25 y 56 para Staphylococcus epidermidis ATCC14990 y los ejemplos 20, 49, 51, 56, 58, 60, 66 y 76 para Streptococcus pneumoniae ATCC4961. Los ejemplos 1-6, 11, 17, 18, 27, 28, 35, 36, 39, 45, 46, 54 y 64 mostraron
- 25 un valor MIC de 8 mg/L o inferior para Escherichia coli ATCC2592.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 en la que

A1 representa -O-, -S- ó -N- R3;

A2 representa -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N- R4, -C(=O)- ó -CH(O-R4)-;

A3 representa C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquileo; heterociclodiilo de 4 a 8 miembros saturados y no saturados con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo grupo A3 es no sustituido o sustituido;

10 A4 representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquileo, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alquilenilo, >C=O o un grupo seleccionado entre- C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-, y -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- enlazado al grupo adyacente NR5- a través del átomo de carbono; y

G representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

15 R1 y R2 independientemente uno de otro representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre hidróxido, halógeno, mercapto, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalquilcarbonilo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>heterociclilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>heteroalcoxi, en los que los grupos heteroalquilo, heteroalcoxi o heterociclilo comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en cuyos sustituyentes las fracciones alquilo son no sustituidas o sustituidas adicionalmente;

R3, R4 y R5 independientemente uno de otro representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

20 X1 y X2 independientemente uno de otro representan un átomo de nitrógeno o CR2 con la condición de que, como mínimo, uno de X1 y X2 representa un átomo de nitrógeno;

m es 1; y la fracción (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> está opcionalmente sustituida por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; halógeno, carboxi, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo, amino, mono- o di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) amino o acilamino

n es 0, 1 ó 2

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

X1 representa un átomo de nitrógeno y

X2 representa un grupo CR<sub>2</sub>, en particular CH.

30

3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que

A1 representa -O-, -S-.

35

4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

A2 representa -CH<sub>2</sub>-.

40

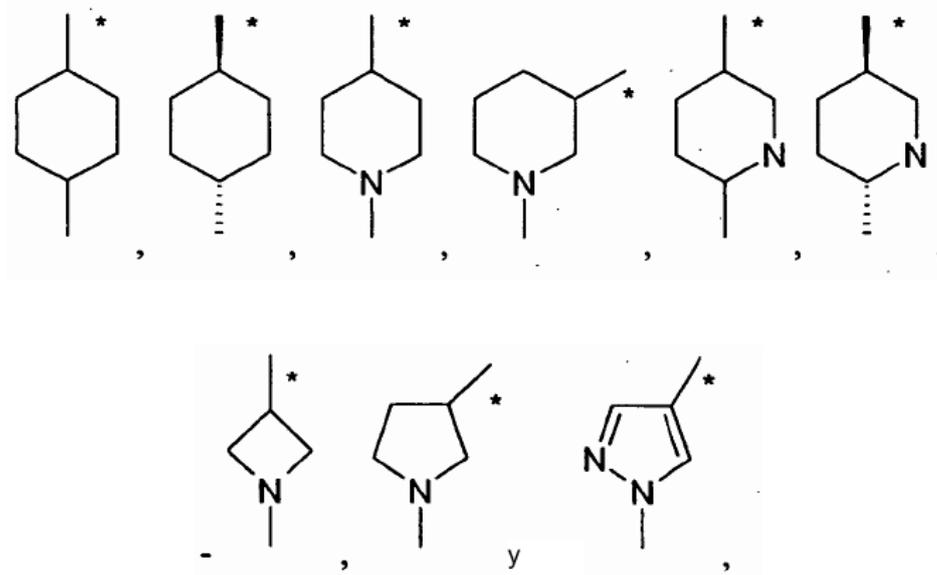
5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

A3 es un grupo ciclohexileno o heterociclodiilo de 4 a 6 miembros saturado y no saturado con 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos.

40

6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que

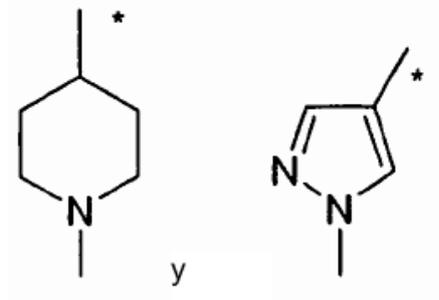
A3 se selecciona de:



en el que  
\* indica la unión del grupo  $(CH_2)_n$  en la fórmula (I).

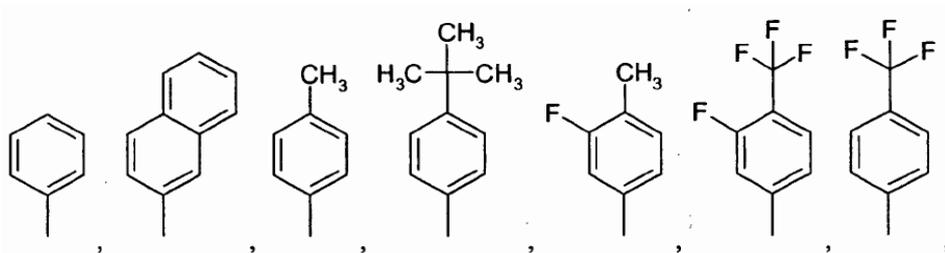
5

7. Compuesto, según la reivindicación 6, en el que A3 se selecciona de

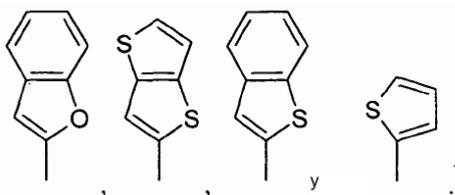
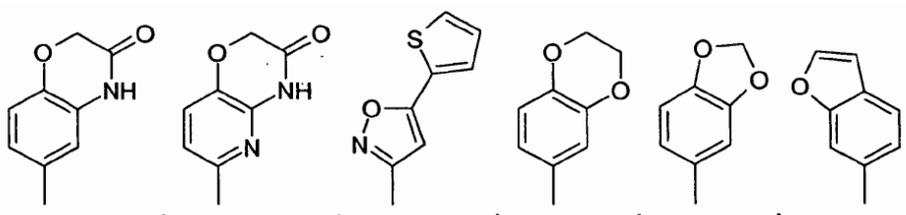
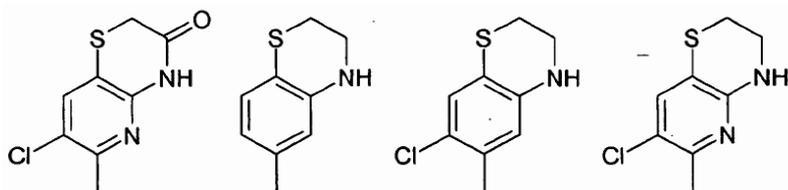
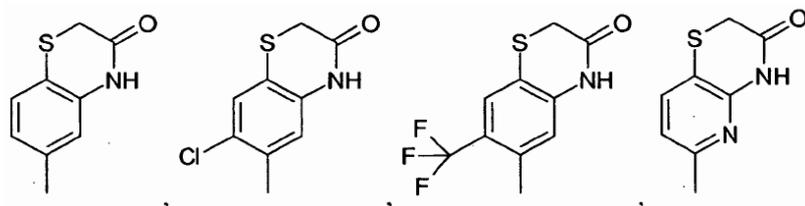


10

8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que G se selecciona de un grupo de fórmula:

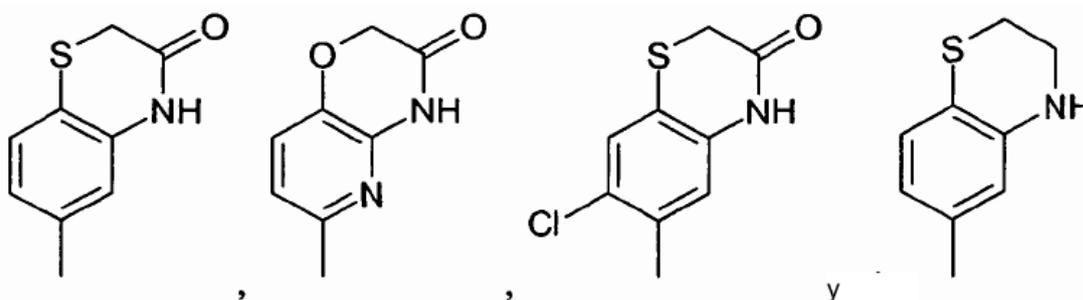


15



9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que G se selecciona de un grupo de fórmula:

5



10. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 0.

10

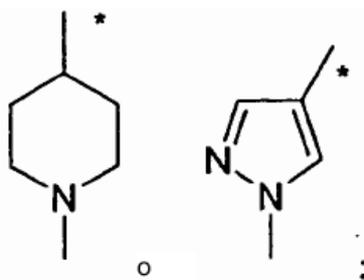
11. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que A4 representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquileo, en particular metileno; y >C=O.

12. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R1 es seleccionado entre halógeno, en particular fluoro, y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, en particular metoxi.

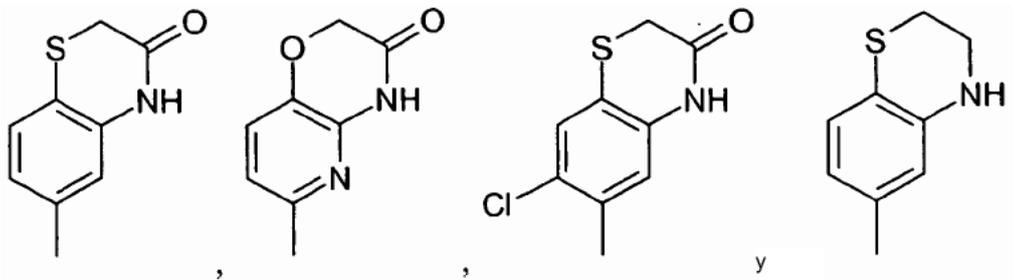
15

13. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene 2 o más, preferentemente todas, las siguientes características en combinación:

- 5 (a) X1 es un átomo de nitrógeno y X2 es CH;  
 (b) A1 es -S- o preferentemente -O-;  
 (c) A2 es -CH<sub>2</sub>-;  
 (d) A3 es



- 10 (e) G se selecciona de un grupo de fórmula:



- 15 (f) n es 0;  
 (g) A4 es C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquileo, en particular metileno; o >C=O;  
 (h) R1 es C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxi, en particular metoxi.

14. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que A4 representa C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquileo, -C(=O)- o un grupo- C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- enlazado al grupo adyacente NR<sub>5</sub>- con intermedio del átomo de carbono;  
 20 R1 y R2 independientemente entre sí representan hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, halógeno, ciano, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alquilo, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>alcoxi, en cuyos sustituyentes las fracciones alquilo son no sustituidas o sustituidas adicionalmente; y  
 n es 0 ó 1.

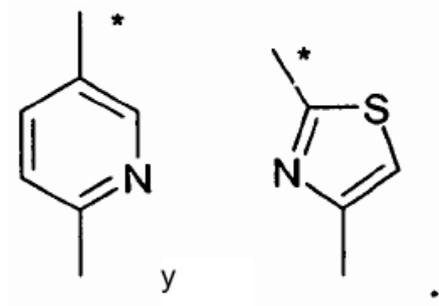
25 15. Compuesto, según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en el que X1 representa un átomo de nitrógeno y X2 representa un átomo de nitrógeno.

30 16. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 15, en el que A2 representa -NH-.

35 17. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 16, en el que A3 es no sustituido o está sustituido por grupos seleccionados entre C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxi, ciano, aminocarbonilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alquilo) aminocarbonilo, C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>alcoxycarbonilo, ácido carboxílico.

38 18. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 ó 14 a 17, en el que R1 es C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>alquilo.

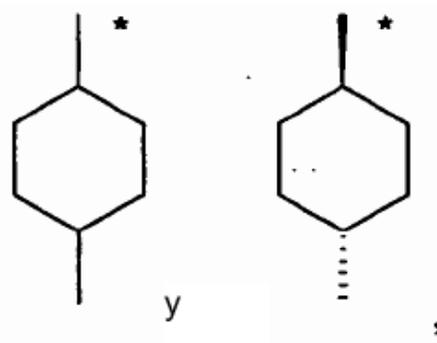
40 19. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 8 a 18, en el que A3 se selecciona de:



en el que

\* indica la unión del grupo  $(CH_2)_n$  en la fórmula (I).

- 5 20. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 8 a 18, en el que A3 se selecciona de:

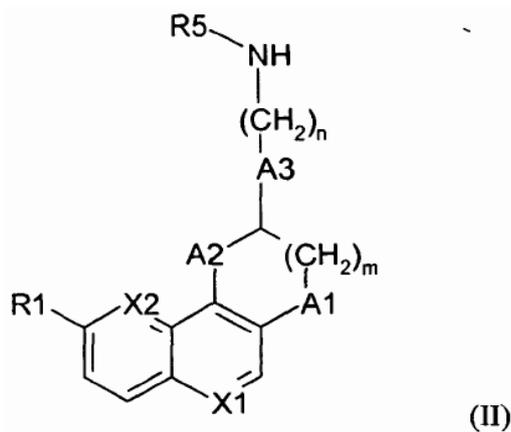


en el que

- 10 \* indica la unión del grupo  $(CH_2)_n$  en la fórmula (I).

21. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, tal como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de la fórmula II

15



Se obliga a reaccionar con el compuesto de fórmula III

G-A4b-L0

(III)

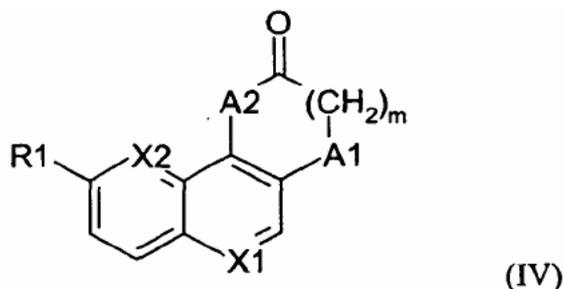
20

en cuyas fórmulas

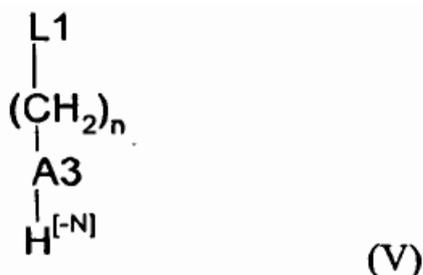
A1, A2, A3, R1, R5, X1, X2, m y n son igual que en la fórmula I, L0 se selecciona entre -  $CH_2Y$ , -CHO, -COOH y -COCl, Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno,

A4b no existe o representa C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>2</sub>- C<sub>3</sub>alqueniilo o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, - CH<sub>2</sub>O-, y - CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

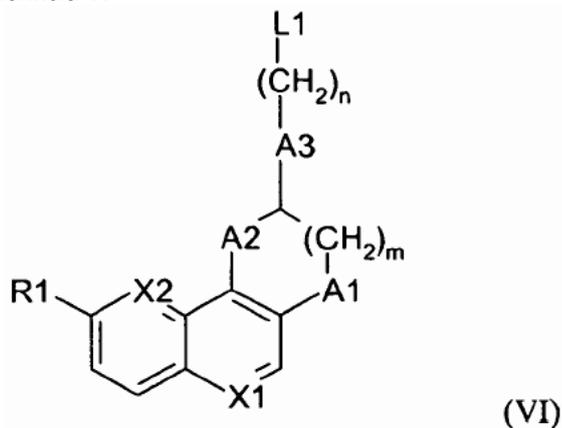
22. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula IV



es reaccionado con un compuesto de fórmula V



10 para generar un compuesto de fórmula VI



en cuyas fórmulas

A1, A2, R1, X1, X2, m y n son iguales que en la fórmula I,

15 A3 es un grupo heterociclodiólido de 4 a 8 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o no saturado con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo como mínimo uno de dichos heteroátomos un átomo de nitrógeno y representando H<sup>[-N]</sup> un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno del anillo de A3, L1 es nitro o N (R5) E.

R5 es el definido en la fórmula I,

20 E es un grupo amino protector o un grupo de fórmula -A4-G, en el que

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

cuando L1 es nitro, el grupo nitro es reducido a un grupo amino y el derivado amino obtenido es reaccionado con un compuesto de fórmula III



25

en el que

L0 se selecciona entre - CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,

Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y

30 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>2</sub>- C<sub>2</sub>alqueniilo o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, - CH<sub>2</sub>O-, y - CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

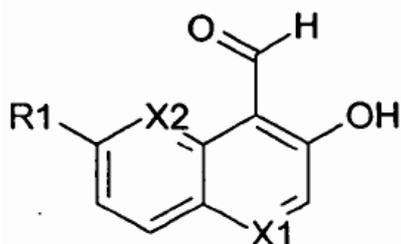
cuando L1 es N (R5) E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

23. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la fórmula I

A1 es -O- y

A2 es -CH<sub>2</sub>-,

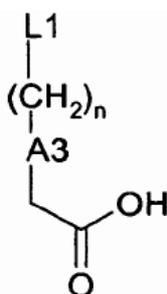
en el que un compuesto de fórmula VII



(VII)

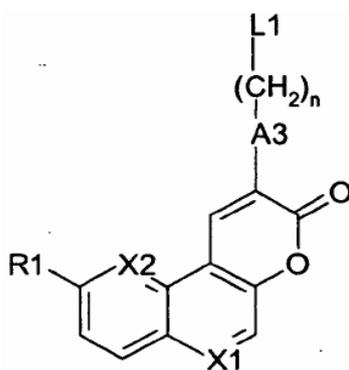
10

es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



(VIII)

15 para generar un compuesto de fórmula IX



(IX)

en cuyas fórmulas

X1, X2, R1 y n son iguales que en la fórmula I,

20 A3 es un grupo heterociclodiilo de 4 a 8 miembros, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo como mínimo, uno de dichos heteroátomos un átomo de nitrógeno y un heteroátomo de nitrógeno de A3 está unido al terminal -CH<sub>2</sub>-COOH en el compuesto de fórmula VIII, y

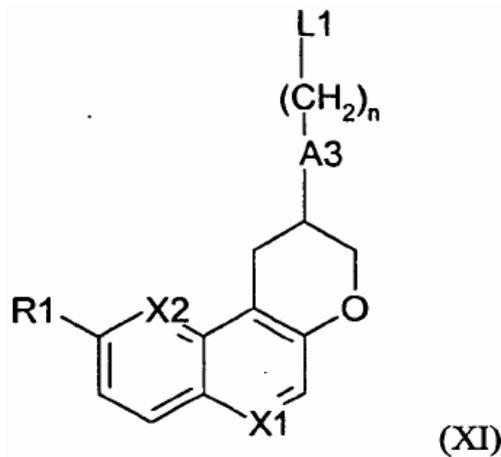
L1 es nitro o N(R5)E,

25 R5 es igual que en la fórmula I, y

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

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

el compuesto de fórmula IX es reducido para convertirlo en un compuesto de fórmula XI

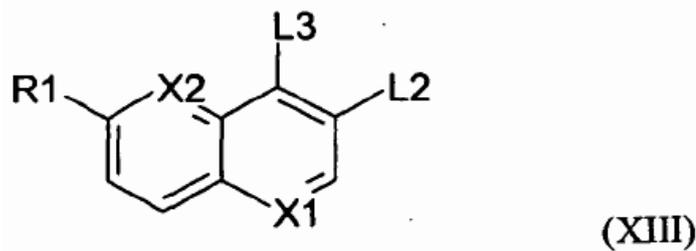


5 en la que A3, L1, R1, X1, X2 y n son los definidos anteriormente, y cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro se reduce en un grupo amino y el derivado amino obtenido se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula III

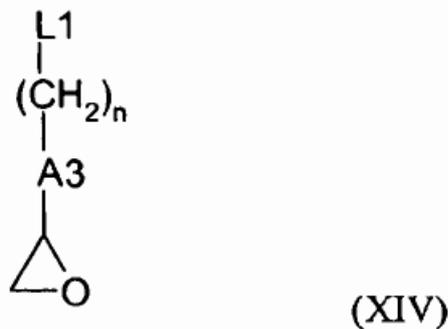
G-A4b-L0 (III):

10 en el que L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl, Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>alqueniileo o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o  
 15 cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

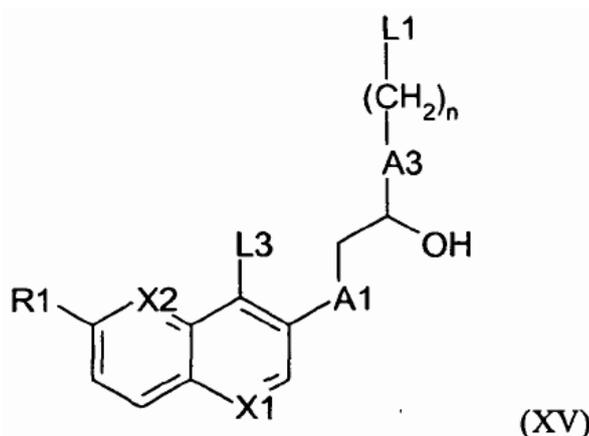
24. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 20, en particular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 13, en el que la fórmula I  
 20 A2 es -O- ó -N- R4, en el que un compuesto de fórmula XIII



se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XIV



25 para generar un compuesto de fórmula XV



en cuya fórmula

A1, A3, R1, R4, X1, X2 y n son iguales que en la fórmula I,

L1 es nitro o N(R5)E,

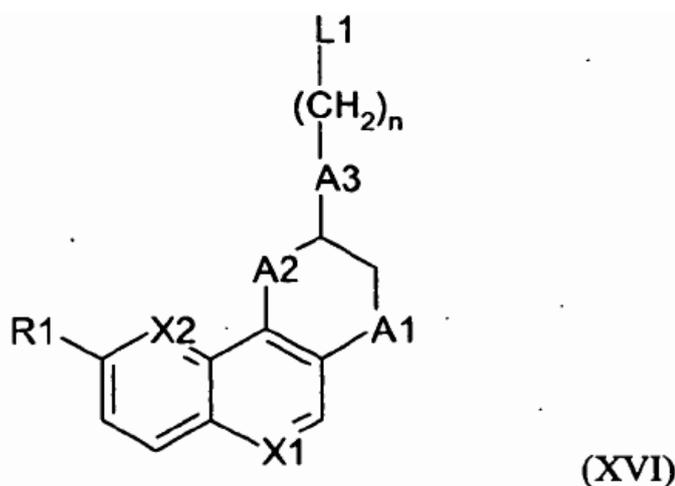
5 R5 es igual que en la fórmula I, y

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

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

L2 es -A1-H,

10 L3 es un átomo de halógeno o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo amino protector, siendo convertido a continuación dicho compuesto de fórmula XV en el compuesto de fórmula XVI



en la que A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 y n son los definidos anteriormente, y cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro es reducido a un grupo amino y el grupo amino obtenido es reaccionado con un compuesto de fórmula III

15 G-A4b-L0 (III),

en la que

L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,

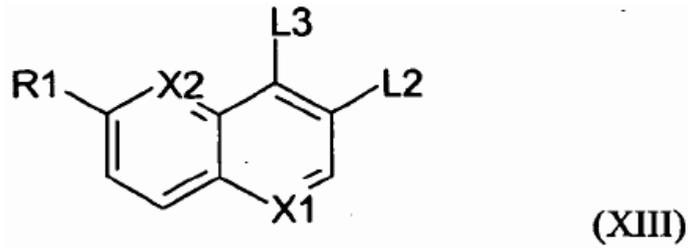
Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y

20 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquenileno o un grupo seleccionado entre CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G con intermedio de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o bien cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

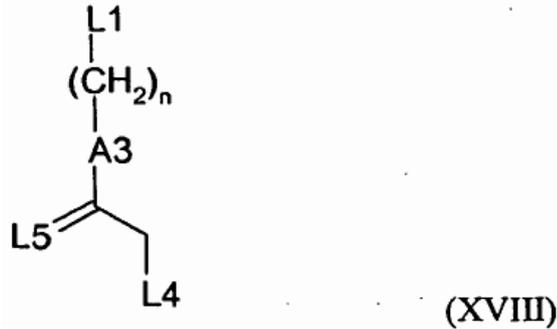
25 25. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 13, en el que la fórmula I

A2 es -CH<sub>2</sub>- o -N-R4,

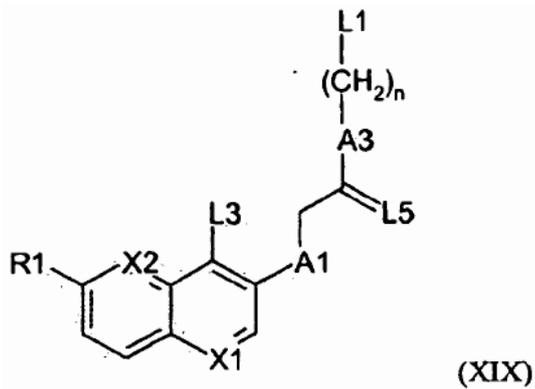
en el que un compuesto de fórmula XIII



es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula XVIII

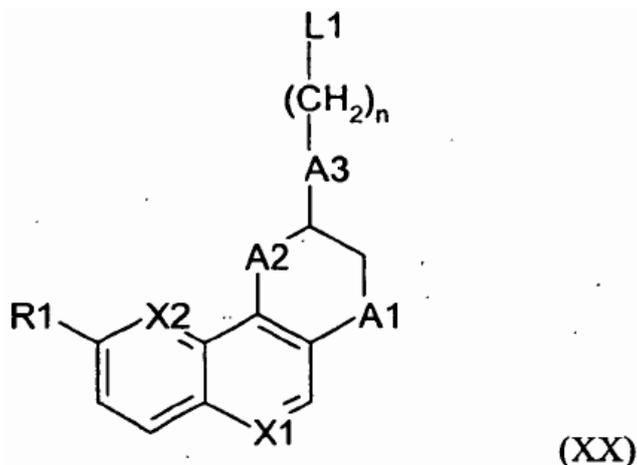


5 para generar un compuesto de fórmula XIX



en cuyas fórmulas

- 10 A1, A3, R1, R4, X1, X2 y n son iguales que en la fórmula I,  
 L1 es nitro o N(R5)E,  
 R5 es igual que en la fórmula I, y  
 E es un grupo PG1 amino protector o un grupo de fórmula-A4-G, en el que  
 A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I;  
 L2 es -A1-H,  
 15 L3 es un átomo de halógeno o -N(R4)PG2 en el que PG2 es un grupo amino protector,  
 L4 es un átomo de halógeno,  
 L5 es CH<sub>2</sub> ó O,  
 dicho compuesto de fórmula XIX se convierte en el compuesto de fórmula XX



5 en la que A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 y n son los definidos anteriormente, y cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro es reducido a un grupo amino y el grupo amino obtenido es reaccionado con un compuesto de fórmula III

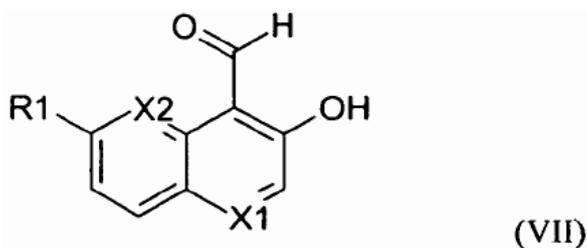
G-A4b-L0 (III),

10 en la que L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl, Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquilenilo o un grupo seleccionado entre CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G con intermedio de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o bien  
15 cuando L1 es N(R<sub>5</sub>)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

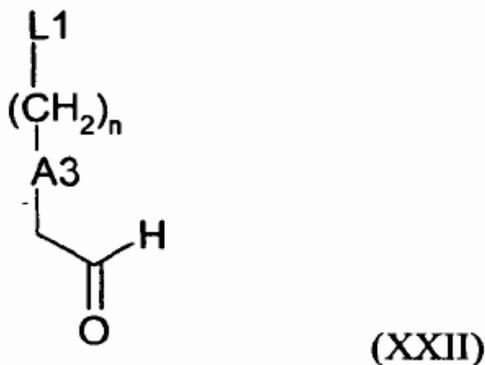
26. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó 17 a 20, en el que la fórmula I

20 A1 es -O- y  
A2 es -CH<sub>2</sub>-

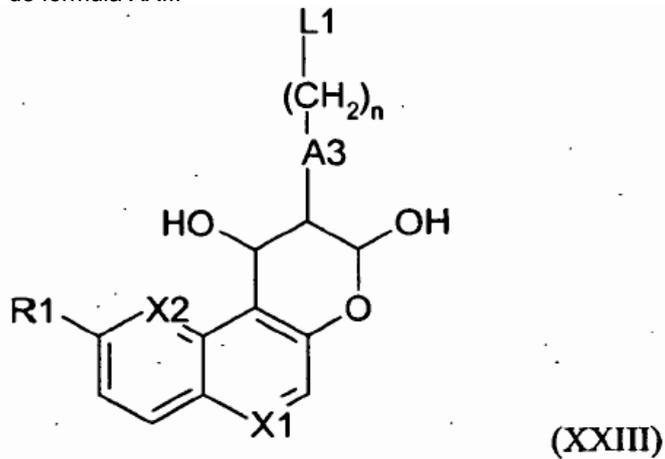
en el que un compuesto de fórmula VII



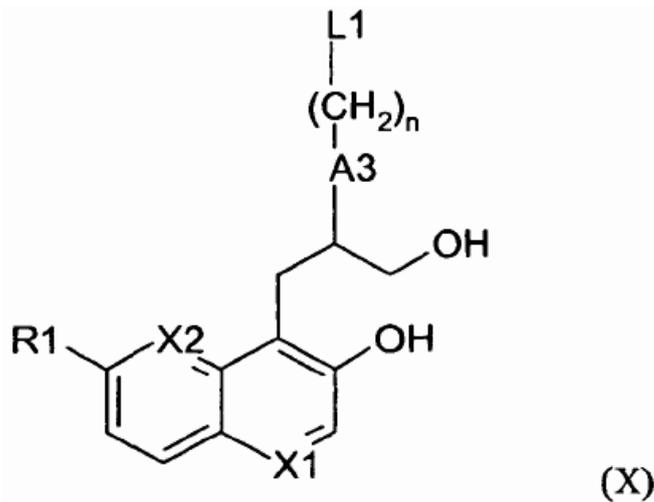
25 es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula XXII



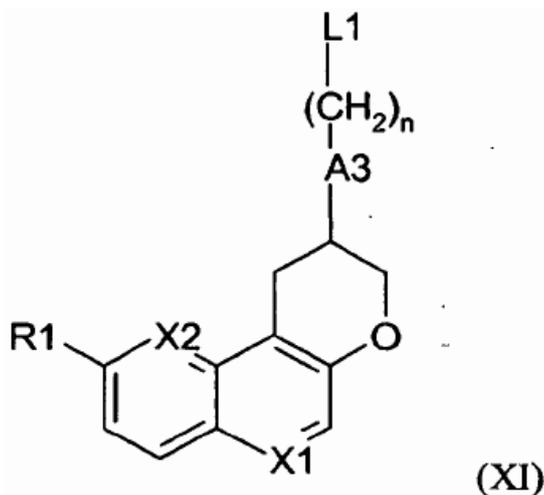
para generar un compuesto de fórmula XXIII



- 5 en cuyas fórmulas X1, X2, R1, A3 y n son iguales que en la fórmula I, L1 es nitro o N(R5)E, R5 es igual que en la fórmula I, y E es un grupo amino protector PG1 o un grupo de fórmula -A4- G, en el que A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I, dicho compuesto de fórmula XXIII es convertido a continuación en un compuesto de fórmula X



- 10 en la que X1, X2, R1, A3, L1 y n son los definidos anteriormente, dicho compuesto de fórmula X es transformado además en el compuesto de fórmula XI



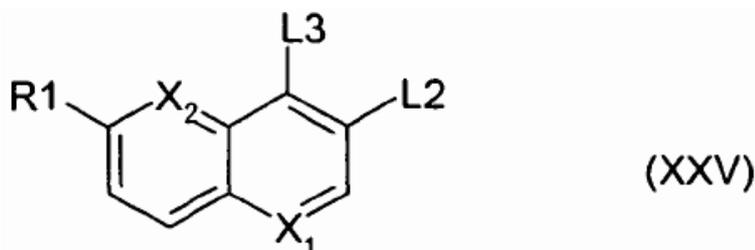
en la que X1, X2, R1, A3, L1 y n son los definidos anteriormente y

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

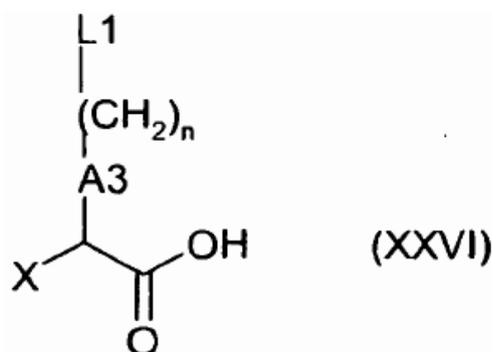
G-A4b-L0 (III):

5 en el que  
 L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,  
 Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y  
 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquenileno o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, y -  
 10 CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o  
 cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario  
 desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

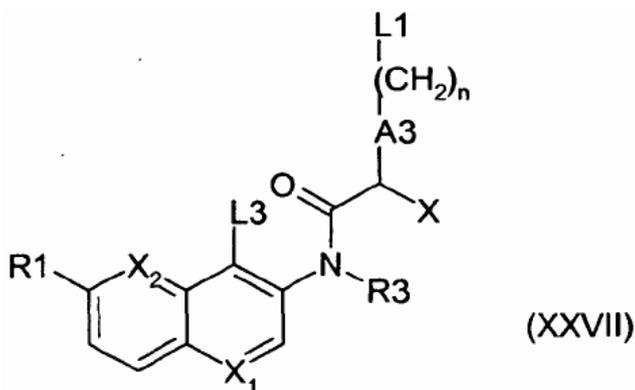
15 27. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2  
 ó 5 a 15 ó 17 a 20, en el que la fórmula I  
 A1 es -N- R3 y  
 A2 es -O-  
 en el que el compuesto de fórmula XXV



20 se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XXVI

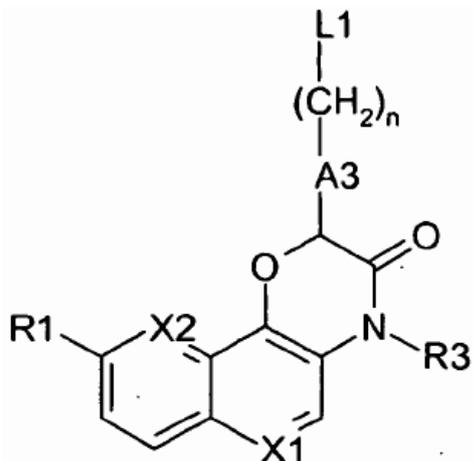


para generar un compuesto de fórmula XXVII



25 en cuyas fórmulas  
 X1, X2, A3, R1, R3 y n son los definidos anteriormente para la fórmula I,  
 L1 es nitro o N(R5)E,  
 R5 es igual que en la fórmula I, y  
 E es un grupo amino protector PG1 o un grupo de fórmula -A4- G, en el que  
 A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I,  
 30 L2 es -NHR3 o -N(R3)PG2 en la que PG2 es un grupo amino protector,

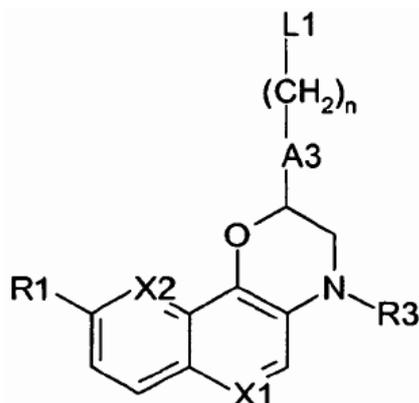
L3 es -OH o -OPG3 en la que PG3 es un grupo fenol protector,  
 X es un átomo de halógeno,  
 dicho compuesto de fórmula XXVII es transformado adicionalmente y ciclizado para generar un compuesto de fórmula XXVIII



(XXVIII)

5

en la que A3, X1, X2, L1, R1, R3 y n son los definidos anteriormente,  
 dicho compuesto de fórmula XXVIII es reducido a continuación en el compuesto de fórmula XXIX



(XXIX)

10

en la que A3, X1, X2, L1, R1, R3 y n son los definidos anteriormente, y  
 cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro se reduce en un grupo amino y el derivado amino obtenido se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula III

G-A4b-L0 (III):

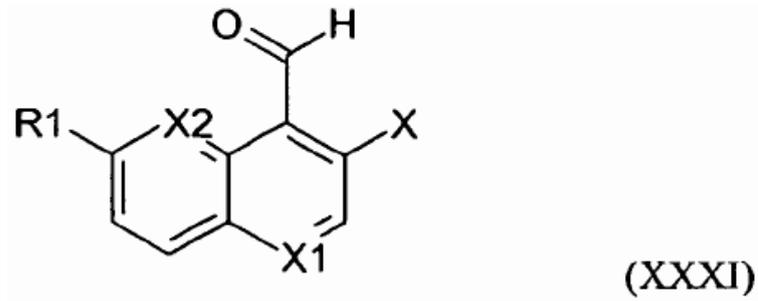
15

en el que  
 L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,  
 Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y  
 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alqueniileo o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o  
 cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

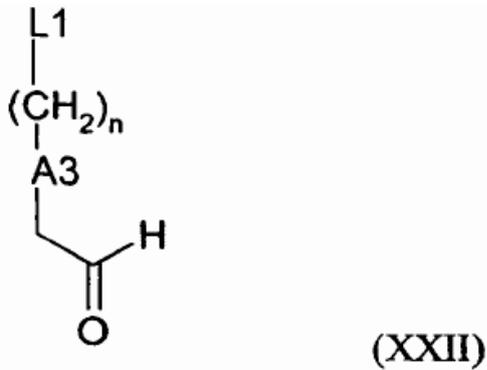
20

25

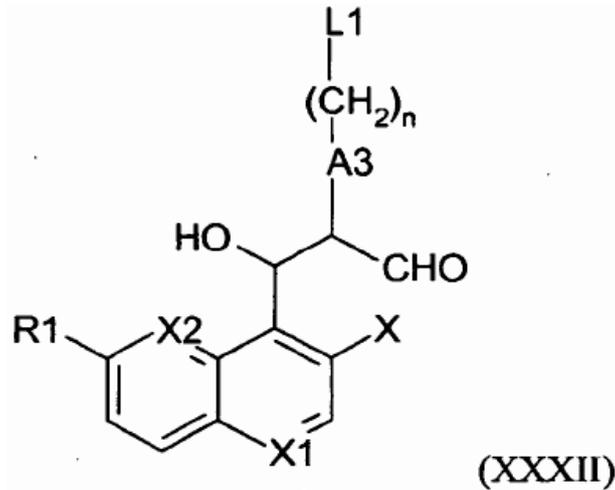
28. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, 4 a 15 ó 17 a 20, en el que la fórmula I  
 A1 es -N- R3 y  
 A2 es -CH<sub>2</sub>-  
 en el que el compuesto de fórmula XXXI



se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula XXII



5 para generar un compuesto de fórmula XXXII



en cuyas fórmulas

X1, X2, R1, A3 y n son iguales que en la fórmula I,

10 L1 es nitro o N(R5)E,

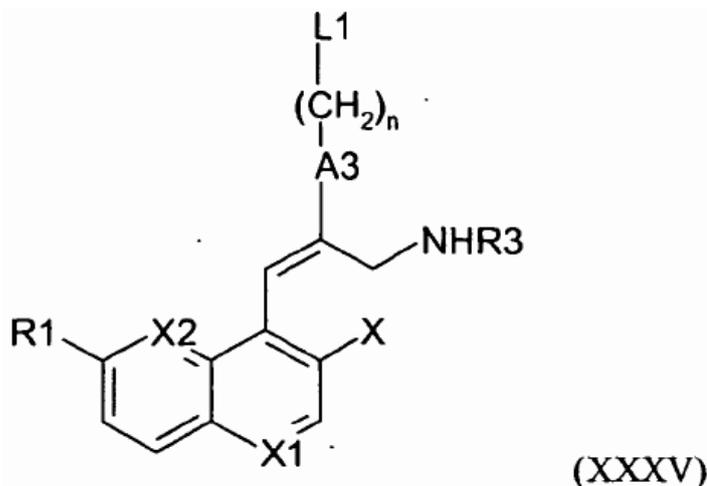
R5 es igual que en la fórmula I, y

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

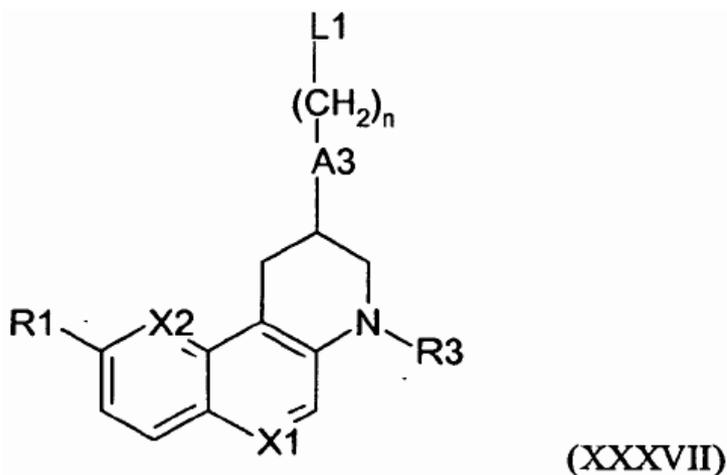
A4 y G tienen el mismo significado que en la fórmula I.

X es un átomo de halógeno,

15 dicho compuesto de fórmula XXXII es convertido además en un compuesto de fórmula XXXV



en el que X1, X2, R1, R3, A3, L1 y n son los definidos anteriormente, dicho compuesto de fórmula XXXV es ciclizado adicionalmente y reducido para generar un compuesto de fórmula XXXVII



5 en el que X1, X2, R1, R3, A3, L1 y n son los definidos anteriormente, y cuando L1 es nitro, dicho grupo nitro se reduce en un grupo amino y el derivado amino obtenido se obliga a reaccionar con un compuesto de fórmula III

10 G-A4b-L0 (III):

en el que  
L0 se selecciona entre -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH y -COCl,  
Y es mesilato, tosilato, triflato o halógeno, y

15 A4b no existe o representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquenileno o un grupo seleccionado entre -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, y -CH<sub>2</sub>S-, estando enlazado dicho grupo a G a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o cuando L1 es N(R5)E y E es un grupo amino protector, dicho grupo protector es eliminado y el intermediario desprotegido es obligado a reaccionar con un compuesto de fórmula III, tal como se ha definido anteriormente.

20 29. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular, 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización como medicamento.

30. Los compuestos, según la reivindicación 29 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su utilización como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

25 31. Los compuestos, según la reivindicación 29 ó 30, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su utilización como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por bacterias patogénicas Gram-positivas y Gram-negativas, tales como en particular, staphylococci, streptococci, enterococci o Escherichia coli o Haemophilus influenzae o Acinetobacter baumannii.

30

5 32. Los compuestos, según la reivindicación 30, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su utilización como medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por las siguientes cepas de bacterias: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pyogenes*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Streptococcus pneumoniae*.

10 33. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en particular 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.