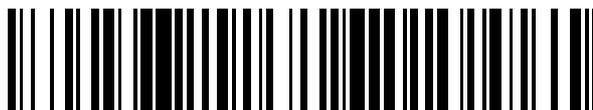


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 329**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01) **C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01) **C07D 215/227** (2006.01)  
**A61K 31/542** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010 E 10811982 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2471792**

54 Título: **Derivado del ácido 3-(bilariloxi) priopiónico**

30 Prioridad:

**28.08.2009 JP 2009198598**

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

**23.06.2014**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1 Nihonbashi-honcho Chuo-ku  
Toyko 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**NISHI, TATSUYA;  
NAKAMOTO, YUMI;  
OCHIAI, YUICHI;  
KITAZAWA, RYOKO;  
HASEGAWA, MASASHI y  
SUSAKI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 470 329 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**

Derivado del ácido 3-(bilariloxi) propiónico

**Campo de la técnica**

5 La presente invención se refiere a un derivado del ácido 3-(bilariloxi) propiónico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que es útil como medicamento. Más particularmente, la presente invención se refiere a un derivado del ácido 3-(bilariloxi) propiónico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene una acción supresora en la agregación plaquetaria.

**Antecedentes de la invención**

10 Recientemente, ha habido un incremento notable en las enfermedades cardiovasculares asociado con el envejecimiento de la población así como con cambios en los hábitos alimentarios y estilos de vida. Dentro de éstas, las enfermedades trombóticas tales como el infarto cerebral, el infarto de miocardio, y los trastornos de la circulación periférica, no solamente tienen tasas de mortalidad altas, sino que también imponen una gran cantidad de cargas sociales o individuales a un paciente, tales como un mal pronóstico y limitaciones en la vida. Como causas directas del desencadenamiento de estas enfermedades, se conocen angioestenosis resultantes de trombos generados por  
15 medio de la activación plaquetaria (tales como la adhesión a un sitio de lesión vascular, la liberación de sustancias fisiológicamente activas, y la formación de coágulos), e isquemia asociada con la angioestenosis. Los fármacos que tienen una acción supresora sobre la agregación plaquetaria, que suprimen la activación plaquetaria, desempeñan un papel importante en la prevención del desencadenamiento, la prevención de la recurrencia o en el tratamiento de estas enfermedades, y se considera que éstos serán cada vez más importantes en el futuro, junto con el incremento  
20 de las enfermedades trombóticas.

Los ejemplos de sustancias *in vivo* que están involucradas en la agregación plaquetaria incluyen 5'-adenosín-  
25 difosfato (ADP), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), colágeno, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), o similares. Dentro de estos, se encuentran un receptor P2Y<sub>1</sub> y un receptor P2Y<sub>12</sub> como receptores de ADP, y algunos agentes antitrombóticos existentes demuestran un efecto por medio de estas acciones antagonistas de los receptores. Los ejemplos de tales agentes antitrombóticos incluyen ticlopidina u clopidogrel. Estos compuestos se conocen por tener una estructura tienopiridínica en común, pero ha habido una demanda de un fármaco que tenga una seguridad mayor y una eficacia de medicamento más excelente.

Por otro lado, como fármacos antagonistas para los receptores de ADP, que tienen una estructura no-tienopiridínica,  
30 se conocen un derivado de ADP (véanse los Documentos de Patente 1, 2), un derivado de éster de ácido nicotínico (véase el Documento de Patente 3), un derivado de tienopirimidina (véanse los Documentos de patente 4, 5), un derivado de sulfonil urea (véase el Documento de Patente 6), un derivado de piperazina (véanse los Documentos de Patente 7, 8), un derivado de quinolina (véase el Documento de Patente 9), un derivado de quinolina (véanse los Documentos de Patente 10, 11), un derivado de quinazolinadiona (véase el Documento de Patente 12), y similares.

[Documentos de la técnica anterior]

35 [Documentos de Patente]

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional N° WO 1999/002542  
[Documento de Patente 2] Publicación Internacional N° WO 2007/140333  
[Documento de Patente 3] Publicación Internacional N°. WO 2008/002247  
40 [Documento de Patente 4] Publicación Internacional N°. WO 2003/022214  
[Documento de Patente 5] Publicación Internacional N°. WO 2006/100591  
[Documento de Patente 6] Publicación internacional N° WO 2007/056167  
[Documento de Patente 7] Publicación Internacional N° WO 2002/098856  
[Documento de Patente 8] Publicación internacional N° WO 2006/114774  
[Documento de Patente 9] Publicación Internacional N°. WO 2008/128647  
45 [Documento de Patente 10] Publicación Internacional N° WO 2008/062770  
[Documento de Patente 11] Publicación internacional N° WO 2007/105751  
[Documento de Patente 12] Publicación Internacional N° WO 2008/133155

**Sumario de la invención**

[Problemas a resolver por la invención]

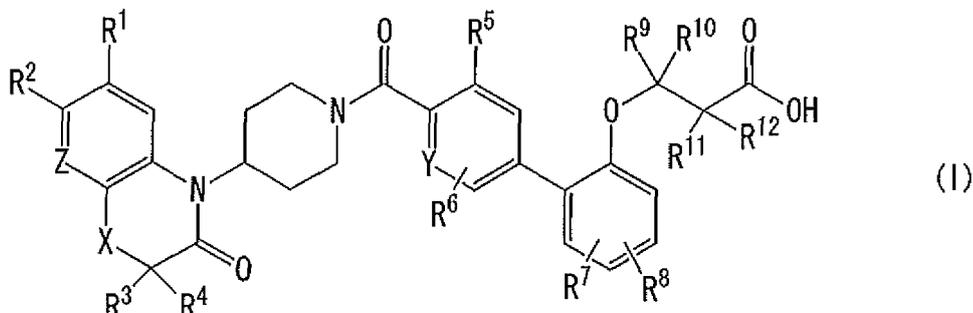
50 Los presentes inventores han buscado un compuesto que tiene una seguridad más alta y una mayor excelencia de acción supresora de la agregación plaquetaria a fin de desarrollar un nuevo agente antitrombótico, y como resultado han encontrado que un compuesto que tiene la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la presente invención tiene un excelente efecto supresor en la agregación plaquetaria, y han completado la presente invención.

[Medios para Resolver los Problemas]

La presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) un compuesto de la fórmula general (I):

[Fórmula Química 1]



(I)

5 [en la que,

R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C1-4, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado o un grupo alcoxi C1-4,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o un grupo alquilo C1-4,

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-4, un grupo alquilo C1-4 halogenado, un grupo alcoxi C1-4-alquilo C1-4, o un grupo hidroxil alquilo C1-4, o R<sup>3</sup> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo C1-4 o un grupo amino,

15 R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,

20 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5,

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo representado por -CH(Rc)-,

Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por =C(Ra)-,

Ra representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4, y

25 Z representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por =CH-] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito en el punto (1) anterior, en el que R<sup>1</sup> representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo;

30 (3) el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito en el punto (1) anterior, en el que R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro;

(4) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo;

(5) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;

35 (6) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (5) anteriores, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo;

(7) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (5) anteriores, en el que R<sup>3</sup> representa un grupo metilo, y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

(8) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (7) anteriores, en el que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo amino;

45 (9) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (7) anteriores, en el que R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo amino;

(10) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (9) anteriores, en el que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro

o un grupo metilo;

(11) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (9) anteriores, en el que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

5 (12) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (11) anteriores, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo;

(13) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (11) anteriores, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

10 (14) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (13) anteriores, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo;

(15) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (13) anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, y R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

15 (16) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (15) anteriores, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo;

20 (17) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (16) anteriores, en el que X representa un átomo de oxígeno;

(18) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (16) anteriores, en el que X representa un grupo representado por -CH<sub>2</sub>-;

25 (19) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (18) anteriores, en el que Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por =C(Ra)-, y Ra representa un átomo de hidrógeno;

(20) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (19) anteriores, en el que Z representa un átomo de nitrógeno;

30 (21) el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en el punto (1) anterior, seleccionado entre los siguientes:

ácido 3-{{4'-{{4-{{(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}-2,2-dimetilpropanoico,

ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

35 ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

ácido (2R,3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilbutanoico,

40 ácido (2S)-2-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi]metil}butanoico,

ácido (2S)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilpropanoico,

ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

45 ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-metilbifenil-2-il}oxi]butanoico,

ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il}oxi]butanoico,

50 ácido (3R)-3-{{3'-cloro-4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}bifenil-2-il}oxi]butanoico,

ácido (2S)-3-{{4'-{{4-{{(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilpropanoico,

55 ácido (2S)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilpropanoico,

ácido (2S)-3-{{4'-{{4-{{(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilpropanoico,

ácido (2S)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il}oxi}-2-metilpropanoico,

60 ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il}oxi]butanoico,

65 ácido (3R)-3-{{4'-{{4-{{(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-

- il]carbonil}-2',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',4-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 5 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pentanoico,  
 10 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 15 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (3R)-3-[[3'-amino-4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 20 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 25 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico, y  
 ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluoro-4-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico;
- (22) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 (23) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (24) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 35 (25) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (26) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',4-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (27) ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 40 (28) un medicamento que comprende como un ingrediente activo el compuesto, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo que se ha descrito en uno cualquiera del punto (1) a (27) anteriores;
- (29) un agente antiplaquetario que comprende como principio activo el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores;
- 45 (30) un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, que comprende como un principio activo el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores;
- (31) un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades isquémicas cerebrovasculares, síndrome agudo coronario, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en el que se aplican un injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (ICP), que comprende
- 50 como principio activo el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores;
- (32) el uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores, para producir un medicamento;
- (33) el uso descrito en el punto (32) anterior, en el que el medicamento es un medicamento para la prevención
- 55 y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas;
- (34) el uso descrito en el punto (33) anterior, en el que la enfermedad tromboembólica es enfermedad cerebrovascular, síndrome coronario agudo, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (ICP);
- (37) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a
- 60 (27) anteriores, para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas; y
- (38) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable descrito en el punto (37) anterior, en el que la enfermedad tromboembólica es enfermedad cerebrovascular isquémica, síndrome coronario agudo, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome agudo coronario en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (ICP).

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrovasculares isquémicas, síndrome coronario agudo, restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (PCI), tromboembolismo asociado con cirugía vascular y circulación sanguínea extracorpórea, u oclusión arterial crónica, que comprende la administración parenteral u oral a un mamífero (preferentemente, un humano) de una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacológicamente aceptable descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (27) anteriores.

En lo sucesivo en el presente documento, se explicará la definición de sustituyentes en el compuesto (I) de la presente invención.

En el compuesto (I) de la presente invención, "átomo de halógeno" en la definición de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^8$ , y  $R_a$  representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En el compuesto (I) de la presente invención, "grupo alquilo C1-4" en la definición de  $R^1$  a  $R^{12}$ , y  $R_a$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, y similares.

En el compuesto (I) de la presente invención, " $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5" en la definición de  $R^3$  y  $R^4$  representa un grupo que forma (espiro)cicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono junto con el átomo de carbono que está unido a  $R^3$  y  $R^4$ . Los ejemplos específicos incluyen un grupo (espiro)ciclopropilo, un grupo (espiro)ciclobutilo y un grupo (espiro)ciclopentilo.

$R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5" en la definición de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representa un grupo que forma (espiro)cicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono junto con el átomo de carbono que está unido a  $R^{11}$  y  $R^{12}$ . Los ejemplos específicos incluyen un grupo (espiro)ciclopropilo, un grupo (espiro)ciclobutilo y un grupo (espiro)ciclopentilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, "un grupo alquilo C1-4 halogenado" en la definición de  $R^1$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  representa un grupo en el que 1 ó 2 o más átomos de hidrógeno en el "grupo alquilo C1-4" que se ha mencionado anteriormente se sustituyen por el "átomo de halógeno" que se ha mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y similares.

En el compuesto (I) de la presente invención, "grupo alcoxi C1-4" en la definición de  $R^1$  representa un grupo en el que un átomo de oxígeno se une al "grupo alquilo C1-4" que se ha mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, y similares.

En el compuesto (I) de la presente invención, "grupo alcoxi C1-4-alquilo C1-4" en la definición de  $R^3$  y  $R^4$  representa un grupo en el que el "grupo alcoxi C1-4" que se ha mencionado anteriormente se une al "grupo alquilo C1-4" que se ha mencionado anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, y similares.

En el compuesto (I) de la presente invención, "grupo hidroxi alquilo C1-4" en la definición de  $R^3$  y  $R^4$  representa un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno del "grupo alquilo C1-4" que se ha mencionado anteriormente está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, y similares.

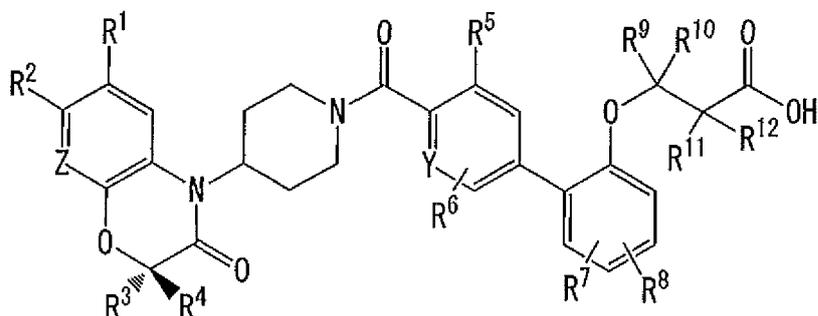
$R^1$  en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo, más preferentemente  $R^1$  representa un átomo de cloro o un grupo ciano, e incluso más preferentemente  $R^1$  representa un átomo de cloro.

$R^2$  en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo, y más preferentemente  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno.

$R^3$  y  $R^4$  en el compuesto de la presente invención, cada uno independientemente, representan preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo, más preferentemente,  $R^3$  y  $R^4$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e incluso más preferentemente,  $R^3$  representa un grupo metilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Además, cuando X representa un átomo de oxígeno,  $R^3$  representa un grupo metilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, entonces el átomo de carbono al que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos es un átomo de carbono asimétrico, y la configuración de  $R^3$  y  $R^4$  preferentemente asume la siguiente configuración (configuración S):

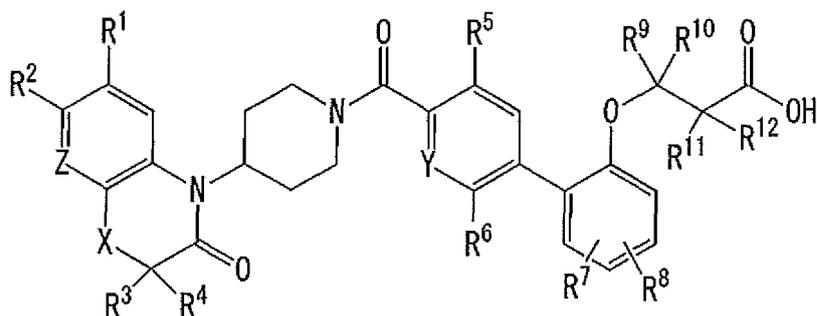
[Fórmula Química 2]



5  $R^5$  en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo amino, más preferentemente  $R^5$  representa un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo amino, e incluso más preferentemente  $R^5$  representa un átomo de flúor.

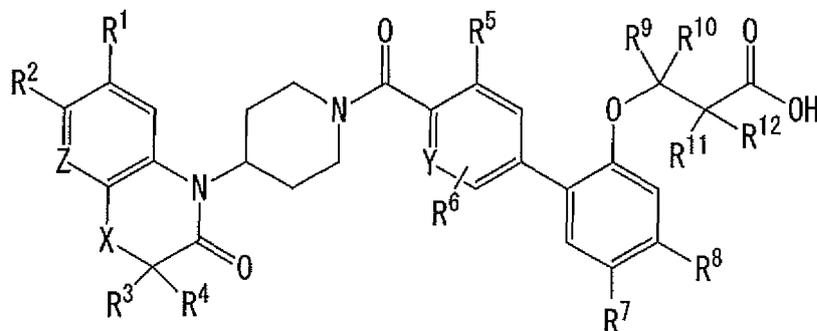
$R^6$  en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo, y más preferentemente  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. Además,  $R^6$  está sustituido preferentemente en la siguiente posición:

[Fórmula Química 3]



10  $R^7$  y  $R^8$  en el compuesto (I) de la presente invención, cada uno independientemente, representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo, y más preferentemente  $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. Además,  $R^7$  y  $R^8$  están sustituidos preferentemente en las siguientes posiciones:

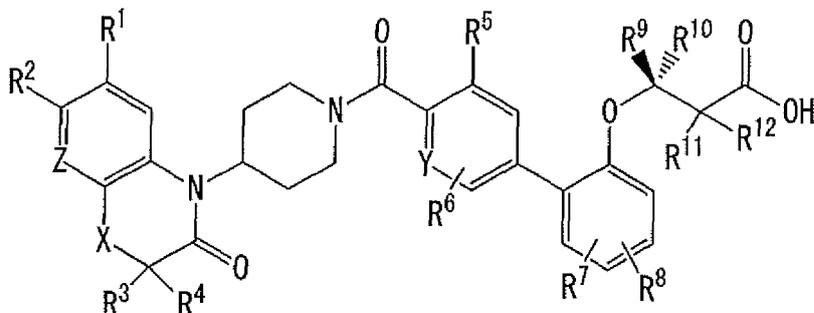
[Fórmula Química 4]



15  $R^9$  y  $R^{10}$  en el compuesto (I) de la presente invención, cada uno independientemente, representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo, más preferentemente  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, e incluso más preferentemente  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^{10}$  representa un grupo metilo. Además, cuando  $R^9$

representa un átomo de hidrógeno, y  $R^{10}$  representa un grupo metilo o un grupo etilo, entonces el átomo de carbono al que  $R^9$  y  $R^{10}$  están unidos es un átomo de carbono asimétrico, y la configuración de  $R^9$  y  $R^{10}$  preferentemente asume la siguiente configuración (configuración R).

[Fórmula Química 5]



- 5  $R^{11}$  y  $R^{12}$  en el compuesto (I) de la presente invención, cada uno independientemente, representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo.

X en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de oxígeno, o un grupo representado por  $-CH_2-$ .

- 10 Y en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , y Ra representa un átomo de hidrógeno, y más preferentemente Y representa un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , y Ra representa un átomo de hidrógeno.

Z en el compuesto (I) de la presente invención representa preferentemente un átomo de nitrógeno.

- 15 En el compuesto (I) de la presente invención, preferentemente  $R^1$  representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^3$  y  $R^4$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo,  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo amino,  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^9$  y  $R^{10}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo, X representa un átomo de oxígeno, Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , Ra representa un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de nitrógeno; o  $R^1$  representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^3$  y  $R^4$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo,  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo amino,  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,  $R^9$  y  $R^{10}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo, X representa un grupo representado por  $-CH_2-$ , Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , Ra representa un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de nitrógeno; y más preferentemente  $R^1$  representa un átomo de cloro,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo metilo,  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R^5$  representa un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo amino,  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,  $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo, X representa un átomo de oxígeno, Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , Ra representa un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de nitrógeno; o  $R^1$  representa un átomo de cloro,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo metilo,

5  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R^5$  representa un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo amino,  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,  $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo, X representa un grupo representado por  $-CH_2-$ , Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ , Ra representa un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de nitrógeno.

10 "Sal farmacológicamente aceptable del mismo" en la presente invención representa una sal que puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (I) de la presente invención, al tener un grupo básico, tal como un grupo amino, con un ácido, o haciéndolo reaccionar, al tener un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo, con una base.

15 Los ejemplos de la sal basada en un grupo básico incluyen hidrohaluros, tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; sulfonatos de arilo, tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácidos, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos, prefiriéndose los metanosulfonatos.

20 Por otro lado, los ejemplos de la sal basada en un grupo ácido incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas y sales de magnesio; sales de metales, tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; sales de amina que incluyen sales orgánicas, tales como sales de terc-octilamina, sales dibencilo, sales de morfina, sales de glucosamina, sales de fenilglicina alquil éster, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-  
25 dibenciletildiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroxiometil)aminometano; y sales de aminoácidos, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos, prefiriéndose sales sódicas o sales potásicas.

30 Hay dos casos en los que los compuestos (I) o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención se dejan en la atmósfera para absorber la humedad y convertirse en hidratos, y dichos hidratos también se incluyen en la presente invención.

Además, hay casos en los que los compuestos (I) o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención se dejan en un disolvente para convertirse en solvatos, y dichos solvatos se incluyen también en la presente invención.

35 Hay casos en los que isómeros ópticos basados en un centro asimétrico en una molécula están presentes en el compuesto (I) de la presente invención. En el compuesto de la presente invención, todos estos isómeros y mezclas de los mismos se representan por una única fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención también incluirá cada uno de estos isómeros y mezclas de estos isómeros.

40 Hay dos casos en los que los atropisómeros están presentes en el compuesto (I) de la presente invención, dependiendo de los tipos de sustituyentes de un anillo de benceno, cuyos isómeros se obtienen a partir de la asimetría de ejes resultante de la limitación, por impedimento estérico, de la rotación del enlace entre dos anillos de benceno de de un grupo bifenilo. La presente invención también incluirá estos isómeros y mezclas de estos isómeros.

45 Además, el compuesto (I) de la presente invención también puede contener una relación no natural de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen un compuesto. Ejemplos de isótopos atómicos incluyen deuterio ( $^2H$ ), tritio ( $^3H$ ), yodo-125 ( $^{125}I$ ), carbono-14 ( $^{14}C$ ), o similares. Además, dicho compuesto puede radiomarcarse con radioisótopos tales como, por ejemplo, tritio ( $^3H$ ), yodo-125 ( $^{125}I$ ) o carbono-14 ( $^{14}C$ ). Un compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o preventivo, un agente de investigación, por ejemplo, un reactivo de ensayo, y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de diagnóstico por imagen *in vivo*. Todas las variantes de isótopos del  
50 compuesto de la presente invención se incluirán en el alcance de la presente invención, independientemente de si son o no radioactivos.

Entre los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, los ejemplos de compuestos representativos incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos:

55 ácido 3-{{4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico,  
ácido (3R)-3-{{4'-({4-[(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
ácido (3R)-3-{{4'-({4-[(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-

- fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (2R,3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilbutanoico,  
 5 ácido (2S)-2-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]metil]butanoico,  
 ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 10 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 15 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(3'-cloro-4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)bifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico,  
 20 ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico,  
 25 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 30 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-2',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',4'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 35 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pentanoico,  
 40 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 45 ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (3R)-3-[(3'-amino-4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)bifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 50 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 55 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico, y  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluoro-4-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen:

- 60 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico,

ácido (3R)-3-[(4'-{(4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,

ácido (3R)-3-[(4'-{(4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',4-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico, o

5 ácido (3R)-3-[(4'-{(4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

#### [Efecto de la invención]

Ya que el compuesto de la fórmula general (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, tiene una excelente acción supresora sobre la agregación plaquetaria, es útil como principio activo de un medicamento, en particular, un agente antiplaquetario, y es útil como principio activo de un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades tromboembólicas. El compuesto de la fórmula general (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, es particularmente útil como un principio activo de un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades cerebrovasculares isquémicas (ataque cerebral isquémico transitorio (ACIT), infarto cerebral aterotrombótico, infarto lagunar), de un agente preventivo y/o terapéutico para síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto agudo de miocardio), y de un agente preventivo para restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAP) o intervención coronaria percutánea (ICP). Además, está también disponible para el tratamiento de trombosis/embolismo asociado con cirugía vascular y circulación sanguínea extracorpórea, así como en la mejora del trastorno de circulación sanguínea, la mejora de varios síntomas isquémicos tales como la úlcera, dolor y sensación de frío asociadas con la oclusión arterial crónica, y la mejora del trastorno de circulación sanguínea asociado con espasmo vascular cerebral posterior a hemorragia subaracnoidea.

#### **Modo de realizar la invención**

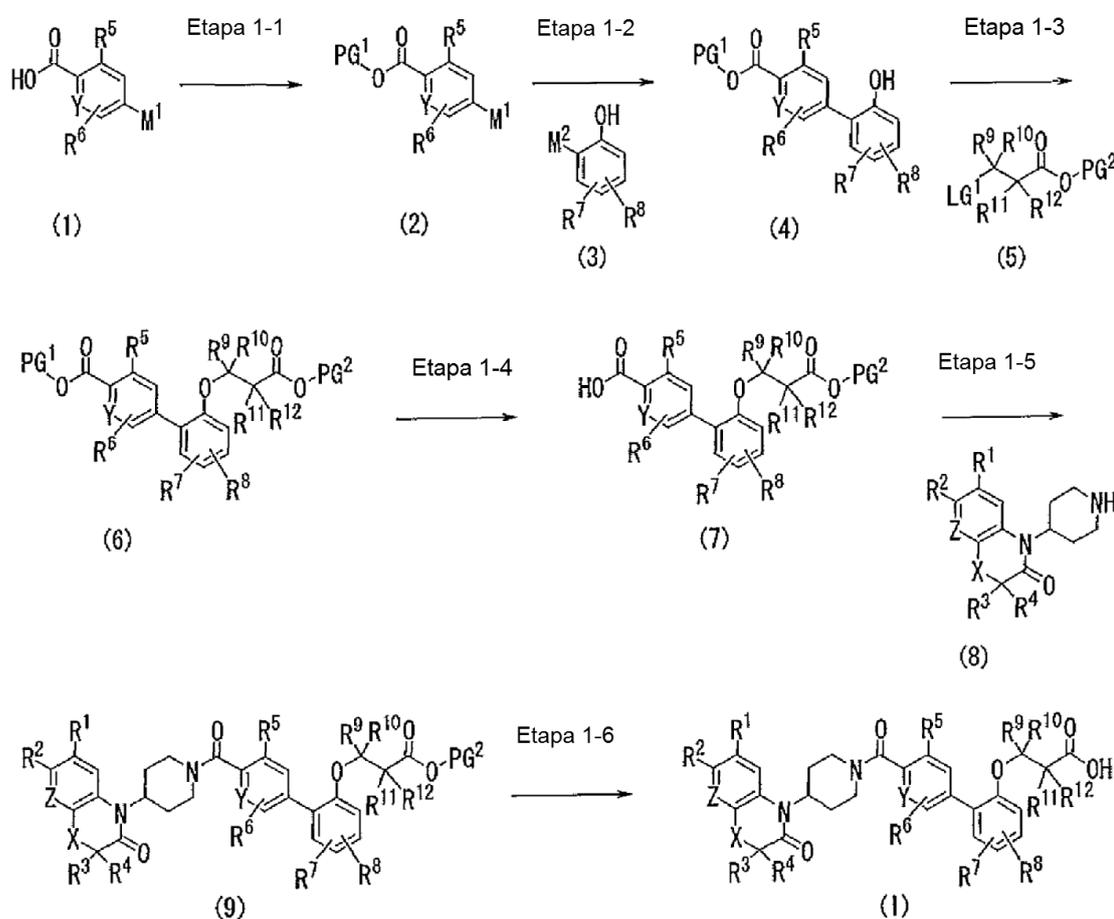
Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, puede producirse usando la estructura básica del mismo o características basadas en los tipos de sustituyentes y aplicando diversos procedimientos de síntesis conocidos. Durante la producción, hay casos en los que es eficaz en una técnica de producción, dependiendo del tipo de un grupo funciona, sustituir dicho grupo funcional por un grupo protector adecuado (un grupo capaz de convertirse fácilmente en dicho grupo funcional) en fases a partir de materiales de partida a intermedios. Ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares, y sus grupos protectores, por ejemplo, incluyen grupos protectores, o similares expuestos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)", y puede hacerse una selección apropiada para su uso dependiendo de estas condiciones de reacción. Dicho procedimiento permite obtener un compuesto deseado introduciendo dicho grupo protector y realizando la reacción, y después eliminando un grupo protector según sea necesario.

En lo sucesivo en el presente documento, se explicará un compuesto (I) de la presente invención y los procedimientos representativos para producir un compuesto del material de partida que se va a usar para la producción del compuesto (I) de la presente invención. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación, y pueden usarse los siguientes procedimientos, procedimientos conocidos, o modificaciones de los mismos.

#### Procedimiento de Producción 1

40 El Procedimiento de Producción 1 es un procedimiento para producir un compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (1).

[Fórmula Química 6]



En las fórmulas anteriores, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> representan grupos protectores de ácido carboxílico, y los ejemplos incluyen los grupos protectores, o similares expuestos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3<sup>a</sup> ed., 1999)". Preferiblemente, PG<sup>1</sup> es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo bencilo, y PG<sup>2</sup> es un grupo terc-butilo o un grupo 2-trimetilsililetilo. M<sup>1</sup> representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo, y M<sup>2</sup> representa un ácido borónico o un éster del ácido borónico. Como alternativa, también es aceptable una combinación inversa de M<sup>1</sup> y M<sup>2</sup>. LG<sup>1</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, o un grupo hidroxilo.

(Etapa 1-1)

La presente etapa es una etapa para introducir un grupo protector de un grupo carboxilo. El compuesto (2) puede producirse a partir del compuesto (1) usando un procedimiento apropiado fuera de las reacciones (a), (b), (c) o (d) que se describen a continuación.

- 15 La reacción (a) se realiza permitiendo que una base y un haluro de alquilo actúen sobre el compuesto (1) en un disolvente inactivo para dar la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidiona o hexametilfosforotriamida, nitrilos, tales como acetonitrilo, o cetonas, tales como acetona, prefiriéndose N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o acetona. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina o 2,6-lutidina, prefiriéndose carbonato potásico o carbonato de cesio. Ejemplos del haluro de alquilo incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo o bromuro de bencilo. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 2 horas a 12 horas.

La reacción (b) se realiza permitiendo que un ácido actúe sobre el compuesto (1) en un alcohol que corresponde a PG<sup>1</sup>. Ejemplos del alcohol incluyen metanol, etanol o alcohol bencilo. Ejemplos del ácido incluyen ácidos

5 inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La reacción (c) se realiza permitiendo que el cloruro de tionilo actúe sobre el compuesto (1) en un alcohol que corresponde a PG<sup>1</sup>. Ejemplos del alcohol incluyen metanol, etanol o alcohol bencílico. Normalmente, la temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

10 La reacción (d), en la que PG<sup>1</sup> se usa para el caso de un grupo metilo, se realiza permitiendo que el trimetilsilildiazometano actúe sobre el compuesto (1) en un disolvente mixto de acetato de etilo, éter dietílico o tolueno con metanol. Normalmente, la temperatura de reacción es de -20 °C a 50 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa 1-2)

15 La presente etapa es una reacción de Suzuki-Miyaura. Puede permitirse que una base y un catalizador de paladio actúen sobre el compuesto (2) y el compuesto (3) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (4). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida, dioxano o un disolvente mixto de dimetoxietano-agua. Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, acetato sódico, fosfato tripotásico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, o similares, prefiriéndose con carbonato sódico, carbonato potásico o fosfato tripotásico.

25 Ejemplos del catalizador de paladio incluyen *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(trifenilfosfina)dicloropaladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, bis(2,4-pentanodionato)paladio, acetato de paladio, o similares, prefiriéndose *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio. Hay dos casos en los que, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua, es útil añadir como un aditivo trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, o similares. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

(Etapa 1-3)

35 La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5), y se mencionarán la (Etapa 1-3a) o la (Etapa 1-3b). El compuesto (5) puede producirse a partir de un compuesto disponible en el mercado o un compuesto conocido de acuerdo con un procedimiento conocido, por ejemplo, un procedimiento expuesto en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)", C. P. Decicco y col., "Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 4782-4785", o similares.

(Etapa 1-3a)

40 La presente etapa es una reacción de sustitución en la que LG<sup>1</sup> del compuesto (5) es un grupo saliente. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (4) y el compuesto (5) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (6). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, cetonas, tales como acetona, nitrilos, tales como acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos, prefiriéndose N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina o 2,6-lutidina, prefiriéndose carbonato de cesio o carbonato potásico. Dependiendo de la reacción, hay casos en los que, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua, es útil usar como un aditivo yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetra n-butilamonio, o similares. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 100 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

55 (Etapa 1-3b)

Cuando LG<sup>1</sup> del compuesto (5) es un grupo hidroxilo, la presente etapa es una reacción de Mitsunobu. Puede permitirse que un reactivo para su uso en la reacción de Mitsunobu actúe sobre el compuesto (4) y el compuesto (5)

en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (6). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, o un disolvente mixto de los mismos, prefiriéndose tetrahidrofurano. Ejemplos del reactivo para su uso en la reacción de Mitsunobu incluyen una combinación de un derivado de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo o dipiperidinamida del ácido azodicarboxílico, y un compuesto de fosfina, tal como trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina o tri-n-butilfosfina, prefiriéndose una combinación de azodicarboxilato de di-terc-butilo y trifenilfosfina. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 70 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

(Etapa 1-4)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>1</sup> del compuesto (6). Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (6) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (7). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano, etanol, metanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base que puede usarse, con la condición de que se use para la reacción habitual, los ejemplos de la misma incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico o trimetilsilanolato potásico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Cuando PG<sup>1</sup> es un grupo bencilo, puede usarse también una reacción de hidrogenólisis usando un catalizador de metal de transición en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para desproteger el PG<sup>1</sup>. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, ácido acético, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen óxido de platino, platino-carbono, negro de platino, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono o níquel Raney, prefiriéndose paladio-carbono o hidróxido de paladio-carbono. Normalmente, la temperatura de reacción es de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 35 °C. La presión de reacción es, en una atmósfera de hidrógeno, de la presión normal a un aumento de presión, preferentemente la presión normal. El tiempo de reacción es de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 3 horas a 24 horas.

(Etapa 1-5)

La presente etapa es una reacción de amidación. Puede permitirse que un agente de condensación actúe sobre el compuesto (7) y el compuesto (8) que puede obtenerse por un procedimiento de producción descrito posteriormente en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (9). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose diclorometano, tetrahidrofurano, metanol, N,N-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. Ejemplos del agente de condensación incluyen 1,1-carbonildiimidazol, N,N'-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, o similares, prefiriéndose clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. Dependiendo del agente de condensación, puede usarse de forma simultánea 1-hidroxibenzotriazol. Dependiendo de la reacción, hay casos en los que, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua, es útil realizar la reacción en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, o 4-(N,N-dimetilamino)piridina, o bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato de cesio o carbonato ácido sódico, prefiriéndose diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 2 horas a 48 horas, preferentemente de 4 horas a 24 horas.

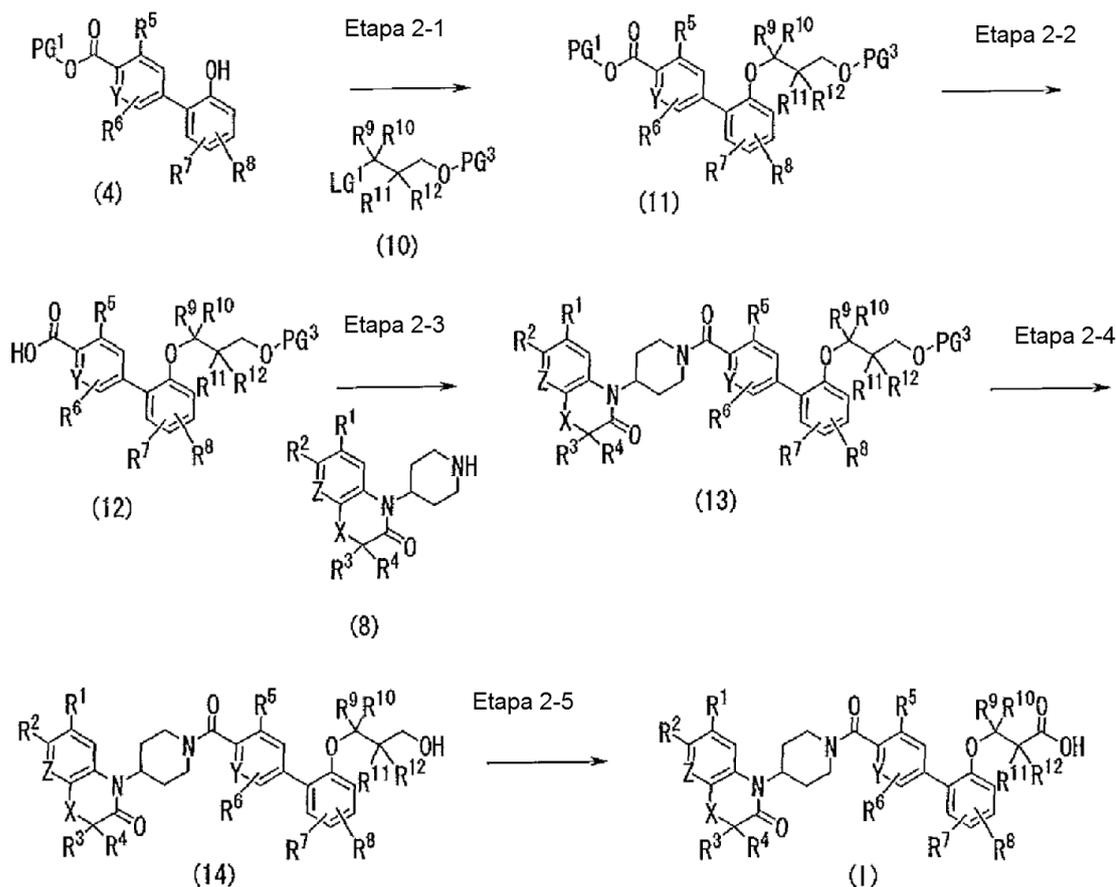
(Etapa 1-6)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>2</sup> del compuesto (9). Puede permitirse que un ácido actúe sobre el compuesto (9) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción, o sin usar un disolvente para producir el compuesto (I) de la presente invención. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose diclorometano. Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose ácido trifluoroacético. Normalmente, la temperatura de reacción es de -50 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Procedimiento de Producción 2

El Procedimiento de Producción 2 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (4) en el Procedimiento de Producción 1.

[Fórmula Química 7]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, Y, Z, PG<sup>1</sup>, y LG<sup>1</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. PG<sup>3</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y los ejemplos incluyen grupos sililo, tales como un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, o un grupo triisopropilsililo, o grupos éter cíclicos, tales como un grupo tetrahidropiranilo o un grupo tetrahidrofuranoilo, prefiriéndose un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo terc-butildifenilsililo o un grupo tetrahidropiranilo.

(Etapa 2-1)

La presente etapa es una reacción de sustitución en la que LG<sup>1</sup> del compuesto (10) es un grupo saliente, y es una reacción de Mitsunobu cuando LG<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo. De forma análoga a la etapa 1-3a o 1-3b, el compuesto (11) puede producirse a partir del compuesto (4). El compuesto (10) puede producirse a partir de un compuesto disponible en el mercado o un compuesto conocido de acuerdo con un procedimiento conocido, por ejemplo, un procedimiento expuesto en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3<sup>a</sup> ed., 1999)", o similares.

(Etapa 2-2)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>1</sup> del compuesto (11). De forma análoga a la Etapa 1-4, el compuesto (12) puede producirse a partir del compuesto (11).

10 (Etapa 2-3)

La presente etapa es una reacción de amidación. De forma análoga a la Etapa 1-5, el compuesto (13) puede producirse a partir del compuesto (8) y el compuesto (12).

(Etapa 2-4)

15 La presente etapa es la desprotección de PG<sup>3</sup> del compuesto (13). Cuando PG<sup>3</sup> del compuesto (13) es un grupo sililo, tal como un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo terc-butildifenilsililo, puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (13) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (14). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosfortriamida, nitrilos, tales como acetonitrilo, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano. Ejemplos de la base incluyen fluoruro de tetra-n-butilamonio, fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de piridinio, prefiriéndose fluoruro de tetra-n-butilamonio. Dependiendo del compuesto, hay casos en los que es útil usar ácido acético como un aditivo. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 3 horas a 24 horas.

20 Cuando PG<sup>3</sup> del compuesto (13) es un grupo éter cíclico, tal como un grupo tetrahidropirano, puede permitirse que un ácido actúe sobre el compuesto (13) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (14). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose metanol o etanol. Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose ácido p-toluenosulfónico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 70 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

(Etapa 2-5)

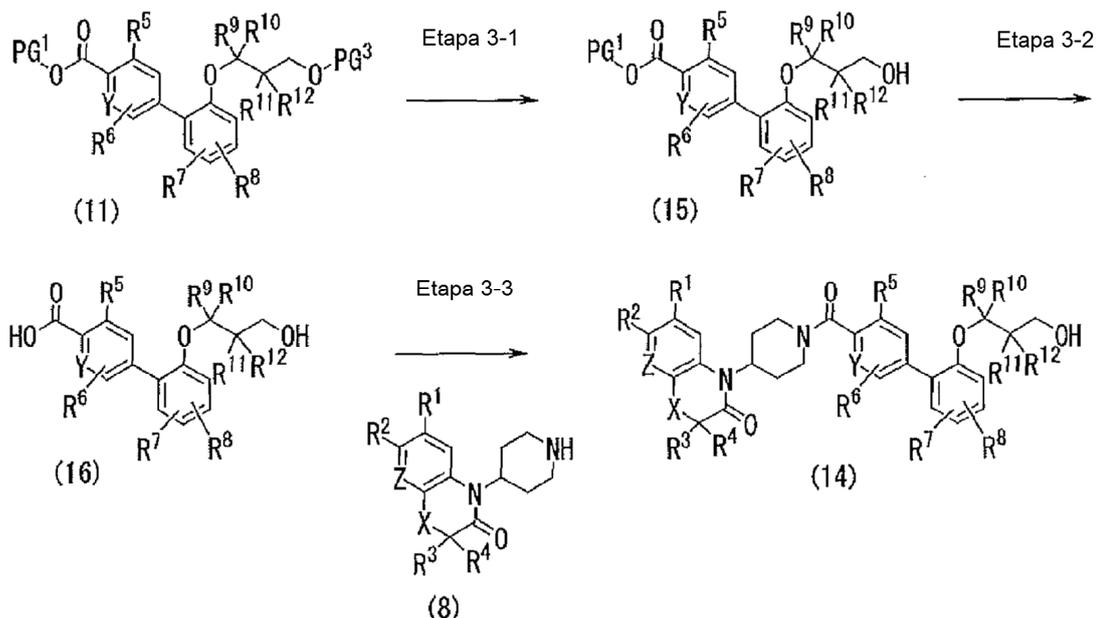
30 La presente etapa es una reacción de oxidación de alcoholes. Puede permitirse que un agente de oxidación actúe sobre el compuesto (14) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (I) de la presente invención. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como terc-butanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, cetonas, tales como acetona, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose acetonitrilo o un disolvente mixto de acetato de etilo-agua. Ejemplos del agente de oxidación incluyen una combinación de óxido de cromo (VI)/ácido sulfúrico, una combinación de cloruro de rutenio (III)/ácido ortoperiódico, una combinación de radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi/hipoclorito sódico/clorito sódico, o similares, prefiriéndose una combinación de radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi/hipoclorito sódico/clorito sódico. Es útil usar una solución convencional de pH de fosfato neutro (pH mantenido a 6,5-7,0) o bromuro potásico/ácido clorhídrico simultáneamente, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 4 horas a 24 horas.

55

Procedimiento de Producción 3

El Procedimiento de Producción 3 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (14) a partir del compuesto (11) en el Procedimiento de Producción 2.

[Fórmula Química 8]



5 En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, Y, Z, PG<sup>1</sup> y PG<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

(Etapa 3-1)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>3</sup> del compuesto (11). De forma análoga a la Etapa 2-4, el compuesto (15) puede producirse a partir del compuesto (11).

10 (Etapa 3-2)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>1</sup> del compuesto (15). De forma análoga a la Etapa 1-4, el compuesto (16) puede producirse a partir del compuesto (15).

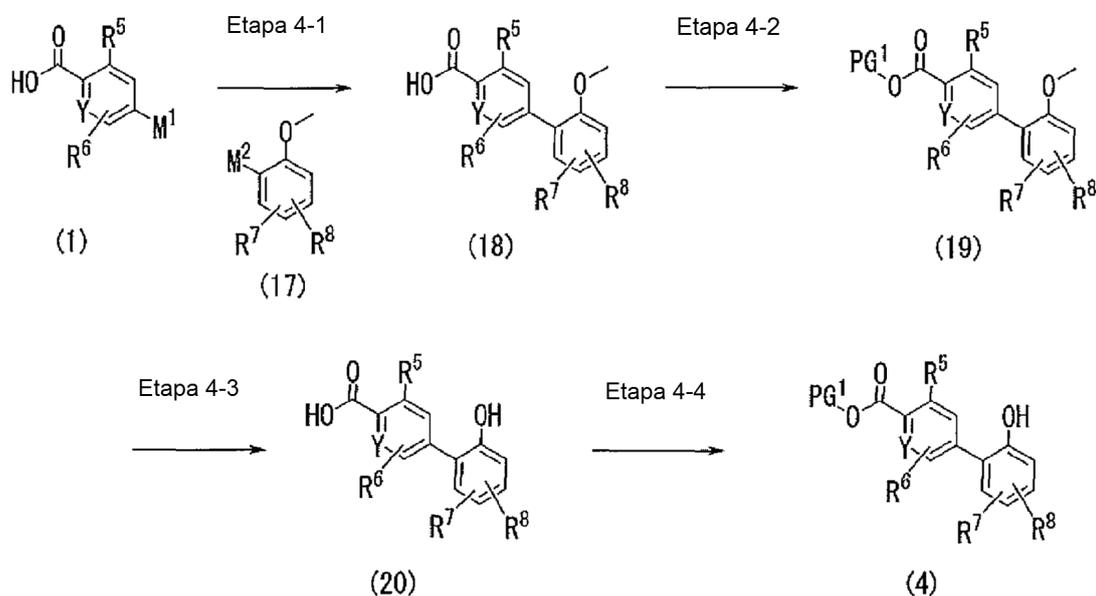
(Etapa 3-3)

15 La presente etapa es una reacción de amidación. De forma análoga a la Etapa 1-5, el compuesto (14) puede producirse a partir del compuesto (8) y el compuesto (16).

Procedimiento de Producción 4

El Procedimiento de Producción 4 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (4) en el Procedimiento de Producción 1.

[Fórmula Química 9]



En las fórmulas,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $Y$ ,  $PG^1$ ,  $M^1$  y  $M^2$  tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

(Etapa 4-1)

- 5 La presente etapa es una reacción de Suzuki-Miyaura. De forma análoga a la Etapa 1-2, el compuesto (18) puede producirse a partir del compuesto (1) y el compuesto (17).

(Etapa 4-2)

La presente etapa es una reacción de esterificación. De forma análoga a la Etapa 1-1, el compuesto (19) puede producirse a partir del compuesto (18).

- 10 (Etapa 4-3)

La presente etapa es la desprotección de un grupo metoxi y  $PG^1$  del compuesto (19). Se permite que el ácido de Lewis actúe sobre el compuesto (19) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (20). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, nitrilos, tales como acetonitrilo, o similares, prefiriéndose diclorometano. Ejemplos del ácido de Lewis incluyen tribromuro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de aluminio, o similares, prefiriéndose tribromuro de boro. Normalmente, la temperatura de reacción es de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción es de 6 horas a 48 horas, preferentemente de 12 horas a 24 horas.

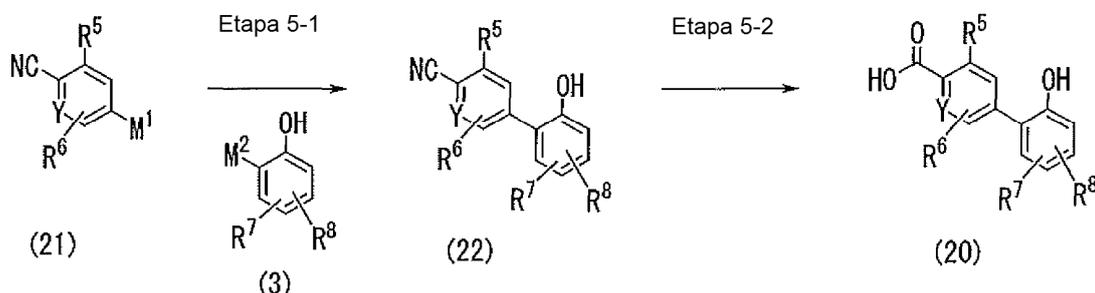
(Etapa 4-4)

- 20 La presente etapa es una reacción de esterificación. De forma análoga a la Etapa 1-1, el compuesto (4) puede producirse a partir del compuesto (20).

Procedimiento de Producción 5

El Procedimiento de Producción 5 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (20) en el Procedimiento de Producción 4.

## [Fórmula Química 10]



En las fórmulas,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , Y,  $M^1$  y  $M^2$  tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

(Etapa 5-1)

5 La presente etapa es una reacción de Suzuki-Miyaura. De forma análoga a la Etapa 1-2, el compuesto (22) puede producirse a partir del compuesto (3) y el compuesto (21).

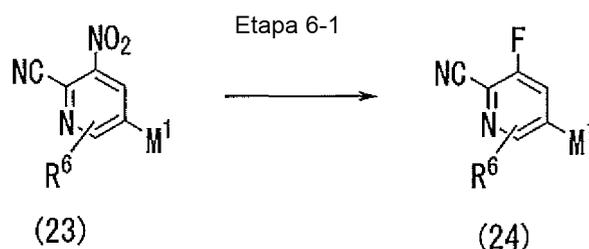
(Etapa 5-2)

10 La presente etapa es una reacción de hidrólisis de nitrilos. Puede permitirse que un ácido o una base actúen sobre el compuesto (22) en agua para producir el compuesto (20). Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, o ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, o similares. Se prefiere un ácido inorgánico, y es más preferido ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 15 4 horas a 12 horas.

#### Procedimiento de Producción 6

El Procedimiento de Producción 6 es un procedimiento para producir un compuesto en el que  $R^5$  es un átomo de flúor, e Y es un átomo de nitrógeno en el compuesto (21).

## [Fórmula Química 11]



20 En las fórmulas,  $R^6$  y  $M^1$  tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

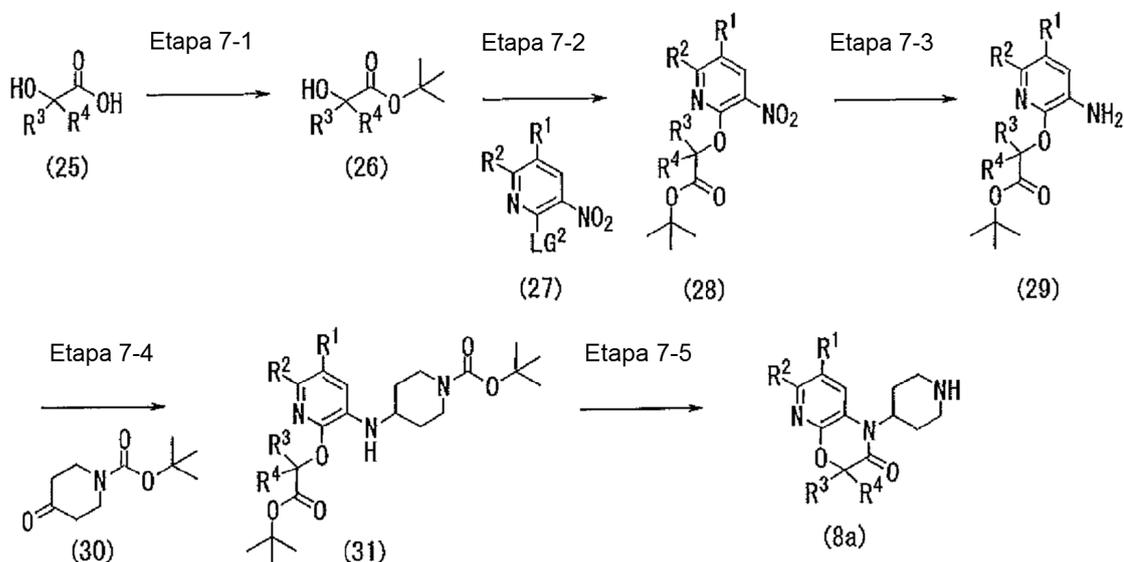
(Etapa 6-1)

La presente etapa es una reacción de sustitución de un grupo nitro. Un compuesto (24) puede producirse a partir del compuesto (23) usando un procedimiento expuesto en Organic Letters, 2005, 7(4), 577-579.

#### Procedimiento de Producción 7

25 El Procedimiento de Producción 7 es un procedimiento para producir un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, y Z es un átomo de nitrógeno en el compuesto (8).

## [Fórmula Química 12]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. El compuesto (8a) es un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, y Z es un átomo de nitrógeno en el compuesto (8), y puede usarse una amina libre o una sal de adición de ácidos del mismo para la siguiente etapa. LG<sup>2</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo.

## (Etapa 7-1)

La presente etapa es una reacción de esterificación de terc-butilo. Puede usarse un procedimiento para dejar que un reactivo de terc-butilación actúe sobre el compuesto (25) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (26). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, o similares, prefiriéndose diclorometano. Ejemplos del reactivo de terc-butilación incluyen N,N'-diisopropilimidocarbamato de terc-butilo, N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal o 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo, prefiriéndose N,N'-diisopropilimidocarbamato de terc-butilo. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 20 °C a 35 °C. El tiempo de reacción es de 12 horas a 72 horas, preferentemente de 18 horas a 48 horas.

## (Etapa 7-2)

La presente etapa es una reacción de eterificación. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (26) y el compuesto (27) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (28). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, nitrilos, tales como acetonitrilo, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tolueno, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida. Ejemplos de la base incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, o similares, prefiriéndose hidruro sódico. Normalmente, la temperatura de reacción es de -50 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

## (Etapa 7-3)

La presente etapa es una reacción de reducción de un grupo nitro. Puede permitirse que un catalizador de metal actúe sobre el compuesto (28) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (29). Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, agua,

ácido acético, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose ácido acético o un disolvente mixto de etanol-agua. Ejemplos del catalizador de metal incluyen hierro, cinc, aluminio, estaño, indio, níquel Raney, o similares, prefiriéndose hierro. Cuando la reacción se realiza en un disolvente mixto de etanol-agua, es útil usar cloruro de amonio o cloruro cálcico simultáneamente, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

(Etapa 7-4)

La presente etapa es una reacción de alquilación reductora. Puede permitirse que un agente reductor actúe sobre el compuesto (29) y el compuesto (30) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (31). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. Ejemplos del agente reductor incluyen triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, o borohidruro sódico, prefiriéndose triacetoxiborohidruro sódico. Dependiendo de la reacción, hay casos en los que es útil añadir ácidos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o tetraisopropóxido de titanio, o agentes de deshidratación, tales como tamices moleculares, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de -50 °C a la temperatura con calentamiento a reflujo, preferentemente de la temperatura ambiente a 80 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

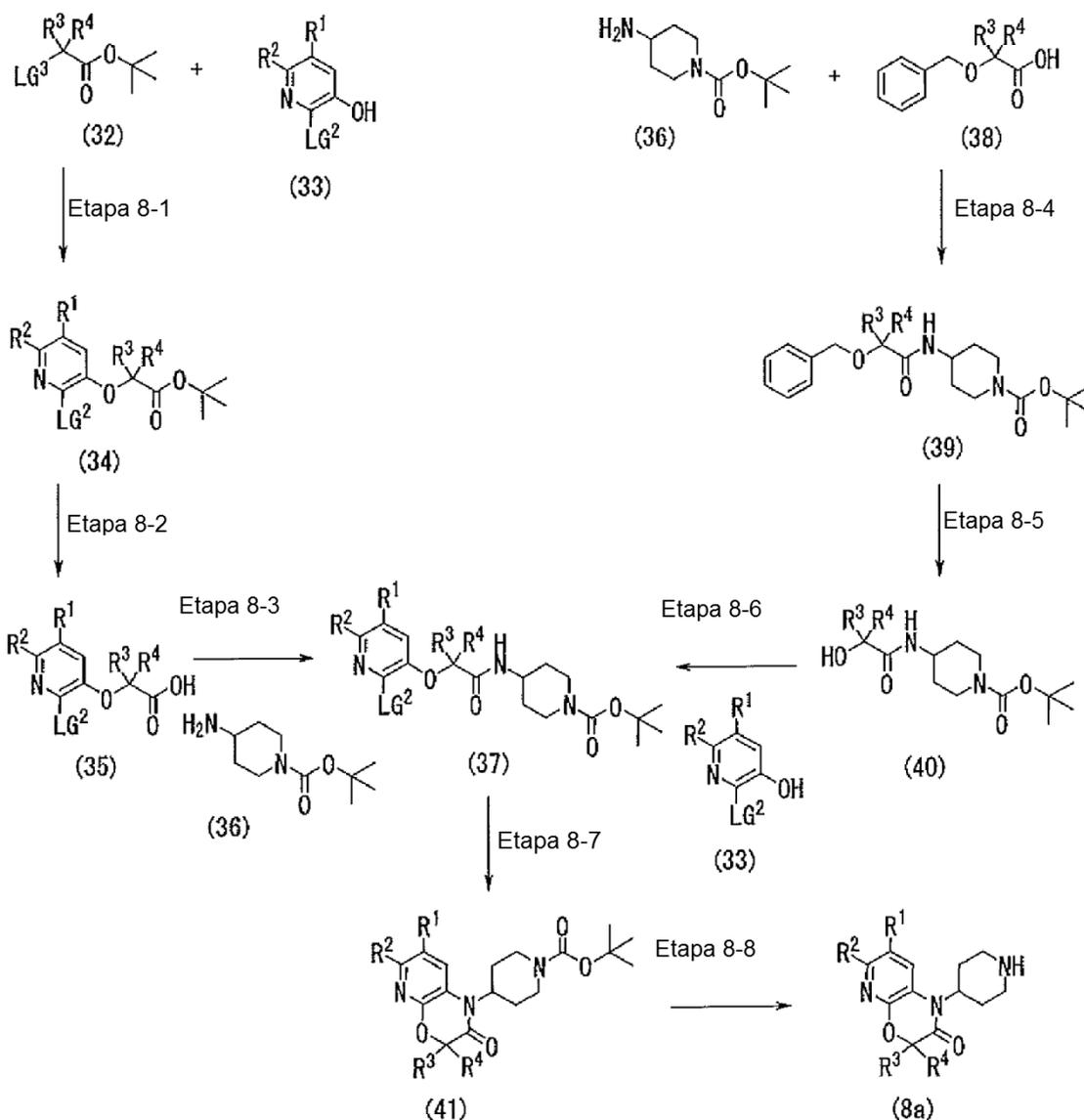
(Etapa 7-5)

.La presente etapa es la desprotección de grupos protectores de una amina y un ácido carboxílico del compuesto (31) seguido de una reacción de ciclación intramolecular. Puede permitirse que un ácido actúe sobre el compuesto (31) sin usar un disolvente para producir el compuesto (8a). Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose ácidos orgánicos, y siendo más preferido ácido trifluoroacético. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 75 °C. El tiempo de reacción es de 12 horas a 48 horas, preferentemente de 24 horas a 36 horas.

Procedimiento de Producción 8

El Procedimiento de Producción 8 es un procedimiento alternativo para producir un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, y Z es un átomo de nitrógeno en el compuesto (8).

## [Fórmula Química 13]



En las fórmulas,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $LG^2$  y el compuesto (8a) tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.  $LG^3$  representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi o un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

## 5 (Etapa 8-1)

La presente etapa es una reacción de sustitución en la que  $LG^3$  del compuesto (32) es un grupo saliente, y es una reacción de Mitsunobu cuando  $LG^3$  es un grupo hidroxilo. De forma análoga a la Etapa 1-3a o 1-3b, el compuesto (34) puede producirse a partir del compuesto (33). El compuesto (32) puede producirse a partir de un compuesto disponible en el mercado o un compuesto conocido de acuerdo con un procedimiento conocido, por ejemplo, un procedimiento expuesto en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)", C. P. Decicco y col., "Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 4782-4785", o similares.

## (Etapa 8-2)

La presente etapa es la desprotección de un éster terc-butílico. De forma análoga a la Etapa 1-6, el compuesto (35) puede producirse a partir del compuesto (34).

15

(Etapa 8-3)

La presente etapa es una reacción de amidación. De forma análoga a la Etapa 1-5, el compuesto (37) puede producirse a partir del compuesto (35) y el compuesto (36).

(Etapa 8-4)

5 La presente etapa es una reacción de amidación. De forma análoga a la Etapa 1-5, el compuesto (39) puede producirse a partir del compuesto (36) y el compuesto (38).

(Etapa 8-5)

10 La presente etapa es una reacción de hidrogenólisis de éter bencílico. Puede permitirse que un catalizador de metal de transición actúe sobre el compuesto (39) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción en una atmósfera de hidrógeno para producir el compuesto (40). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, ácido acético, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. Ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen óxido de platino, platino-carbono, negro de platino, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, o níquel Raney, prefiriéndose paladio-carbono o hidróxido de paladio-carbono. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C. La presión de reacción es, en una atmósfera de hidrógeno, de la presión normal a un aumento de presión, preferentemente la presión normal. El tiempo de reacción es de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 3 horas a 24 horas.

(Etapa 8-6)

25 La presente etapa es una reacción de Mitsunobu. De forma análoga a la Etapa 1-3b, el compuesto (37) puede producirse a partir del compuesto (33) y el compuesto (40).

(Etapa 8-7)

30 La presente etapa es una reacción de transposición de Smiles seguida de una reacción de ciclación intramolecular. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (37) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (41). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, nitrilos, tales como acetonitrilo, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, o carbonato ácido sódico, prefiriéndose hidruro sódico o carbonato de cesio. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 10 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

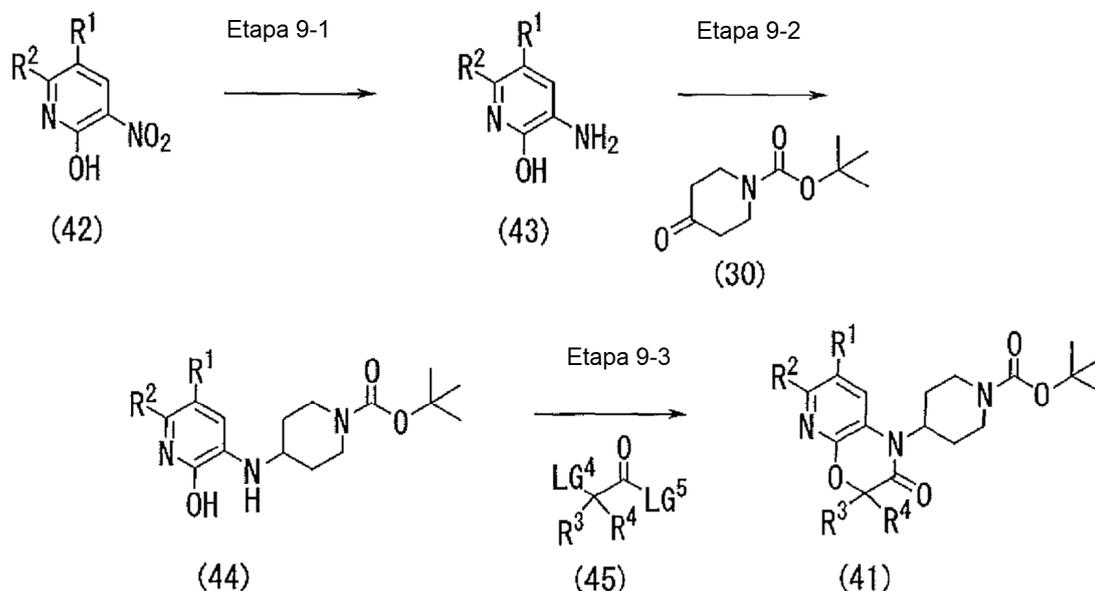
(Etapa 8-8)

40 La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxicarbonilo que es un grupo protector de una amina. Puede permitirse que un ácido actúe sobre el compuesto (41) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción o sin usar un disolvente para producir el compuesto (8a). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose diclorometano. Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, prefiriéndose ácido trifluoroacético. Normalmente, la temperatura de reacción es de -50 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

Procedimiento de Producción 9

55 El Procedimiento de Producción 9 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (41) en el Procedimiento de Producción 8.

[Fórmula Química 14]



En las fórmulas,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.  $LG^4$  y  $LG^5$  representan un grupo saliente, siendo cada uno independientemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

(Etapa 9-1)

- 5 La presente etapa es una reacción de reducción de un grupo nitro. De forma análoga a la Etapa 7-3 ó 8-5, el compuesto (43) puede producirse a partir del compuesto (42).

(Etapa 9-2)

La presente etapa es una reacción de alquilación reductora. De forma análoga a la Etapa 7-4, el compuesto (44) puede producirse a partir del compuesto (30) y el compuesto (43).

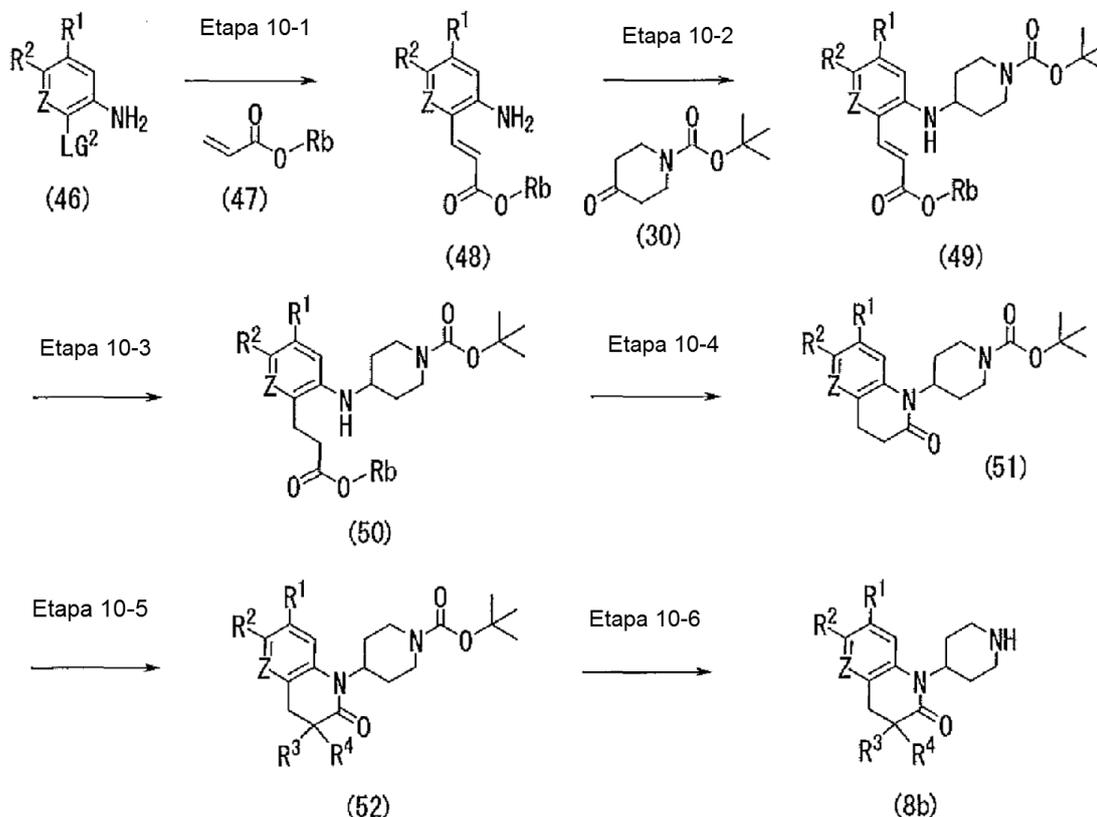
10 (Etapa 9-3)

- La presente etapa es una reacción de ciclación intermolecular. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (44) y el compuesto (45) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (41). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, nitrilos, tales como acetonitrilo, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido sódico, o terc-butóxido potásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, o 2,6-lutidina, prefiriéndose carbonato potásico o 2,6-lutidina. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

25 Procedimiento de Producción 10

El Procedimiento de Producción 10 es un procedimiento para producir un compuesto en el que X es un grupo representado por  $-CH_2-$  en el compuesto (8).

## [Fórmula Química 15]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Z y LG<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. El compuesto (8b) es un compuesto en el que X del compuesto (8) se representa por -CH<sub>2</sub>-, y puede usarse una amina libre o una sal de adición de ácidos del mismo para la siguiente etapa. Rb es un grupo metilo o un grupo etilo.

## 5 (Etapa 10-1)

La presente etapa es una reacción de Heck. Puede permitirse que una base y un catalizador de paladio actúen sobre el compuesto (46) y el compuesto (47) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (48). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o N-metil-2-pirrolidinona. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, acetato sódico, acetato potásico, o fosfato tripotásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, prefiriéndose bases orgánicas, y siendo más preferidas diisopropiletilamina o trietilamina. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(trifenilfosfina)dicloropaladio, acetato de paladio, paladio trifluoroacetato, paladio-carbono, o similares, prefiriéndose acetato de paladio. Es útil añadir como un aditivo 1,4-bis(difenilfosfino)butano y cloruro de tetra-n-butilamonio, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de 60 °C a 200 °C, preferentemente de 100 °C a 140 °C. El tiempo de reacción es de 12 horas a 48 horas, preferentemente de 20 horas a 30 horas.

## (Etapa 10-2)

La presente etapa es una reacción de alquilación reductora. De forma análoga a la Etapa 7-4, el compuesto (49) puede producirse a partir del compuesto (30) y el compuesto (48).

## 25 (Etapa 10-3)

La presente etapa es una reacción de reducción de una olefina. Puede permitirse que un catalizador de metal de transición actúe sobre el compuesto (49) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción en una atmósfera de hidrógeno para producir el compuesto (50). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, tales

como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, ésteres, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose metanol o etanol. Ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen óxido de platino, platino-carbono, negro de platino, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, paladio-fibroína, o níquel Raney, prefiriéndose paladio-fibroína. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 50 °C. La presión de reacción es, en una atmósfera de hidrógeno, de la presión normal a un aumento de presión, preferentemente la presión normal. El tiempo de reacción es de 3 horas a 100 horas, preferentemente de 18 horas a 48 horas.

(Etapa 10-4)

La presente etapa es una reacción de ciclación intramolecular. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (50) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (51). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidiona o hexametilfosforotriamida, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahydrofurano. Ejemplos de la base incluyen terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, o similares, prefiriéndose terc-butóxido potásico. Normalmente, la temperatura de reacción es de -50 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es de 1 minuto a 12 horas, preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa 10-5)

La presente etapa es una reacción de alquilación. Cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> del compuesto (52) son ambos un átomo de hidrógeno, esta etapa no se realiza. Puede permitirse que una base y un electrófilo actúen sobre el compuesto (51) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (52). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidiona o hexametilfosforotriamida, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahydrofurano. Ejemplos de la base incluyen hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, diisopropilamida de litio, hidruro sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, o similares, prefiriéndose hexametildisilazida de litio. Ejemplos del electrófilo que se van a usar incluyen haluro de alquilo, éster alquílico del ácido metilsulfónico, éster alquílico del ácido p-toluenosulfónico, o similares (dichos grupos alquilo pueden estar sustituidos por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo protegido. Un grupo protector de un grupo hidroxilo puede desprotegerse según sea necesario). Normalmente, la temperatura de reacción es de -100 °C a 80 °C, preferentemente de -78 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 5 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

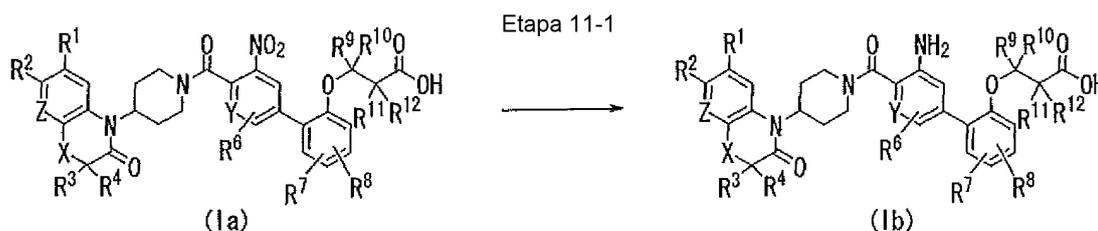
(Etapa 10-6)

La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxicarbonilo que es un grupo protector de una amina. De forma análoga a la Etapa 8-8, el compuesto (8b) puede producirse a partir del compuesto (52).

Procedimiento de Producción 11

El Procedimiento de Producción 11 es un procedimiento para producir un compuesto en el que R<sup>5</sup> es un grupo amino en el compuesto (I) de la presente invención.

[Fórmula Química 16]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. El compuesto (1a) es un compuesto en el que R<sup>5</sup> del compuesto (I) se define por un grupo nitro. El compuesto (1b) es un compuesto en el que R<sup>5</sup> del compuesto (I) se define por un grupo amino.

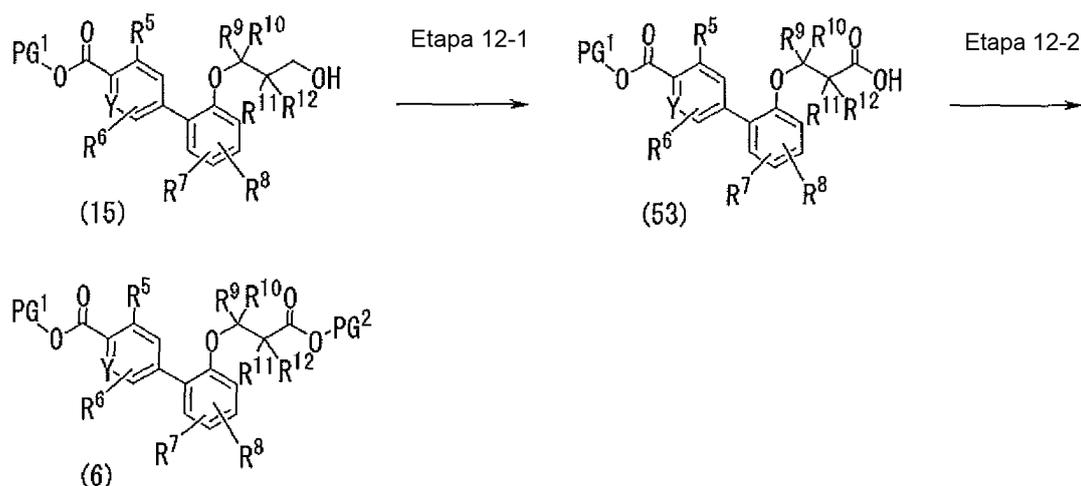
(Etapa 11-1)

La presente etapa es una reacción de reducción de un grupo nitro. De forma análoga a la Etapa 7-3, el compuesto (1b) puede producirse a partir del compuesto (1a).

Procedimiento de Producción 12

- 5 El Procedimiento de Producción 12 es un procedimiento alternativo para producir el compuesto (6) en el Procedimiento de Producción 1 a partir del compuesto (15) en el Procedimiento de Producción 3,

[Fórmula Química 17]



En las fórmulas, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, Y, PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

10 (Etapa 12-1)

La presente etapa es una reacción de oxidación de un alcohol. De forma análoga a la Etapa 2-5, el compuesto (53) puede producirse a partir del compuesto (15).

(Etapa 12-2)

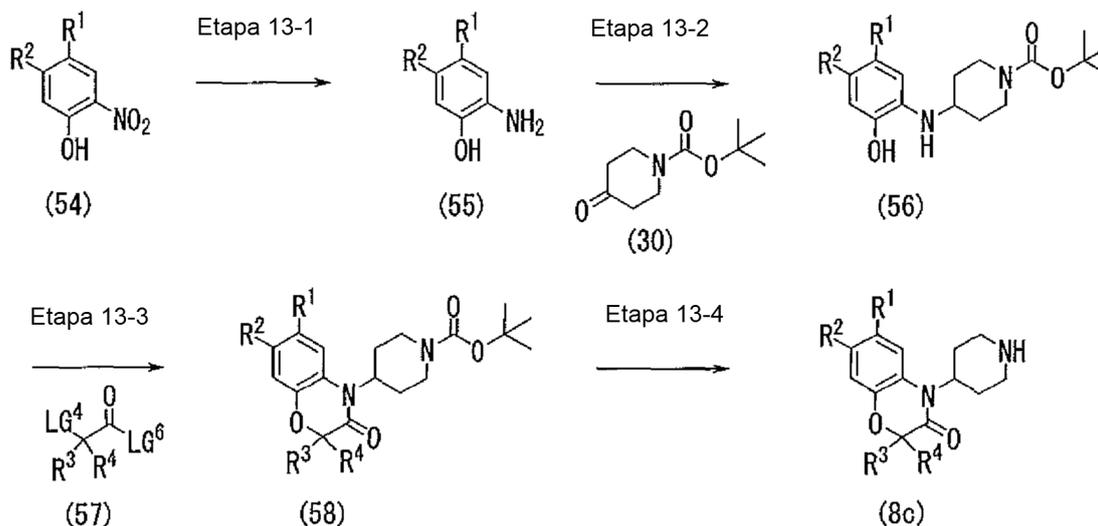
15 La presente etapa es una etapa en la que se introduce un grupo protector de un grupo carboxilo. Cuando PG<sup>2</sup> es un grupo terc-butilo, puede usarse un procedimiento para permitir que un reactivo de terc-butilación actúe sobre el compuesto (53) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (6). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, prefiriéndose tolueno. Ejemplos del reactivo de terc-butilación incluyen N,N'-diisopropilimidocarbamato de terc-butilo, N,N'-dimetilformamida di-terc-butil acetal o 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo, prefiriéndose N,N'-diisopropilimidocarbamato de terc-butilo. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 2 horas a 12 horas.

25 Cuando PG<sup>2</sup> es un grupo 2-trimetilsililetilo, puede permitirse que un reactivo para su uso en la reacción de Mitsunobu actúe sobre el compuesto (53) y 2-trimetilsililetanol en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (6). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano. Un reactivo para su uso en la reacción de Mitsunobu incluye una combinación de derivados de ácido azodicarboxílico, tales como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo o dipiperidinamida del ácido azodicarboxílico, y compuestos de fosfina, tales como trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina, o tri-n-butilfosfina, prefiriéndose una combinación de azodicarboxilato di-terc-butilo y trifenilfosfina. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 70 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

## Procedimiento de Producción 13

El Procedimiento de Producción 13 es un procedimiento para producir un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, y Z es un grupo representado por =CH- en el compuesto (8).

## [Fórmula Química 18]



- 5 En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y LG<sup>4</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. LG<sup>6</sup> es un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo terc-butoxi. El compuesto (8c) es un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, y Z se representa por =CH- en el compuesto (8), y puede usarse una amina libre o una sal de adición de ácidos del mismo para la siguiente etapa.

(Etapa 13-1)

- 10 La presente etapa es una reacción de reducción de un grupo nitro. De forma análoga a la Etapa 7-3 ó 8-5, el compuesto (55) puede producirse a partir del compuesto (54).

(Etapa 13-2)

La presente etapa es una reacción de alquilación reductora. De forma análoga a la Etapa 7-4, el compuesto (56) puede producirse a partir del compuesto (30) y el compuesto (55).

- 15 (Etapa 13-3)

La presente etapa es una reacción de ciclación intermolecular. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (56) y el compuesto (57) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (58). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidiona o hexametilfosforotriamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, nitrilos, tales como acetonitrilo, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina o 2,6-lutidina, prefiriéndose carbonato de cesio. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 200 °C, preferentemente de 60 °C a 160 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

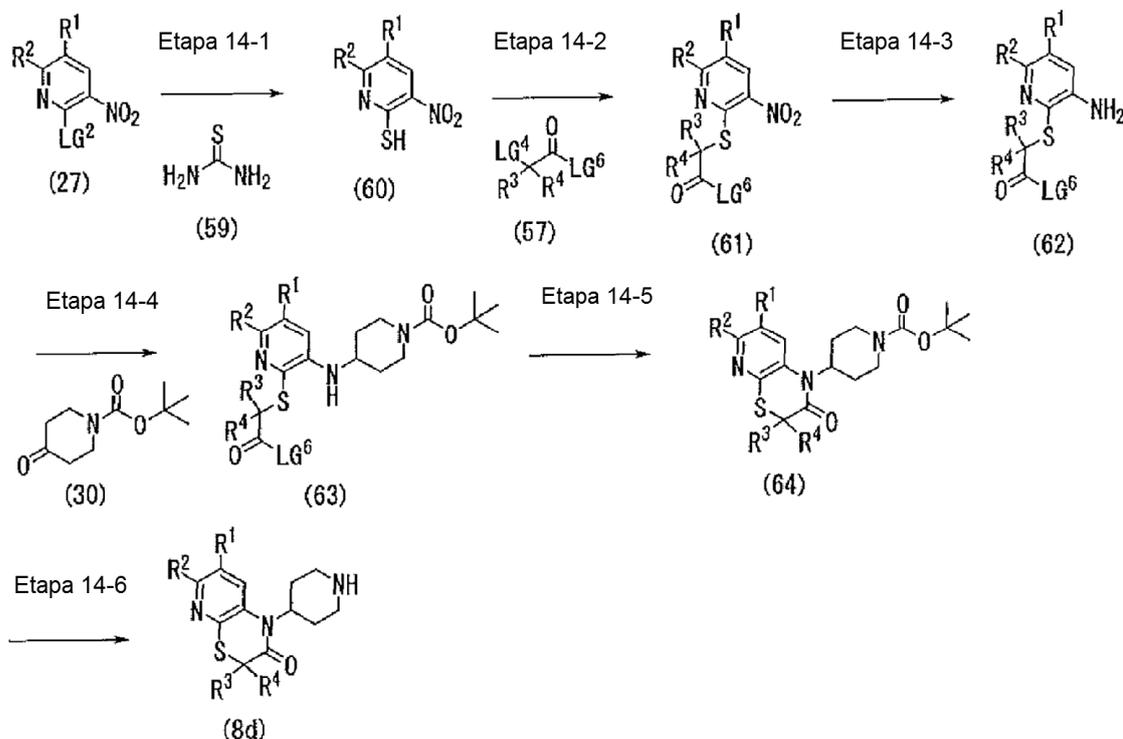
(Etapa 13-4)

- 30 La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxycarbonilo que es un grupo protector de una amina. De forma análoga a la Etapa 8-8, el compuesto (8c) puede producirse a partir del compuesto (58).

## Procedimiento de Producción 14

El Procedimiento de Producción 14 es un procedimiento para producir un compuesto en el que X es un átomo de azufre, y Z es un átomo de nitrógeno en el compuesto (8).

## [Fórmula Química 19]



- 5 En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, LG<sup>2</sup>, LG<sup>4</sup> y LG<sup>6</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. El compuesto (8d) es un compuesto en el que X es un átomo de azufre, y Z es un átomo de nitrógeno en el compuesto (8), y puede usarse una amina libre o una sal de adición de ácidos del mismo para la siguiente etapa.

(Etapa 14-1)

- 10 La presente etapa es una etapa para introducir un grupo mercapto. En un disolvente inactivo con respecto a la reacción, el compuesto (27) se hace reaccionar con tiourea (59), y después puede permitirse que una base actúe sobre la misma para producir el compuesto (60). Los disolventes para su uso en la reacción con tiourea (59) incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, prefiriéndose metanol o etanol.
- 15 Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 3 horas a 12 horas.

Ejemplos del disolvente sobre los que se permite que actúe una base incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, agua, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose un disolvente mixto de metanol-agua, o un disolvente mixto de etanol-agua. Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, prefiriéndose hidróxido potásico o hidróxido sódico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

(Etapa 14-2)

- 25 La presente etapa es una reacción de alquilación de un grupo mercapto. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (57) y el compuesto (60) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (61). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos, tales como pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales
- 30

como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfolano, nitrilos, tales como acetonitrilo, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido sódico, o terc-butóxido potásico, o bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, o 2,6-lutidina, prefiriéndose carbonato potásico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

(Etapa 14-3)

La presente etapa es una reacción de reducción de un grupo nitro. De forma análoga a la Etapa 7-3, el compuesto (62) puede producirse a partir del compuesto (61).

(Etapa 14-4)

La presente etapa es una reacción de alquilación reductora. De forma análoga a la Etapa 7-4, el compuesto (63) puede producirse a partir del compuesto (30) y el compuesto (62).

(Etapa 14-5)

La presente etapa es una reacción de ciclación intramolecular. Puede permitirse que una base actúe sobre el compuesto (63) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (64). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose N,N-dimetilformamida. Ejemplos de la base incluyen terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, o similares, prefiriéndose carbonato de cesio .. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es de 2 horas a 48 horas, preferentemente de 4 horas a 24 horas.

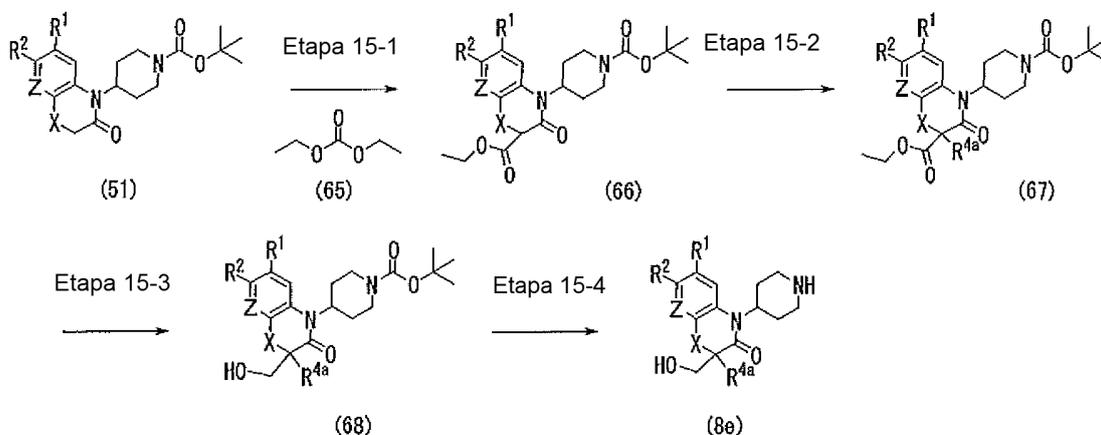
(Etapa 14-6)

La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxicarbonilo que es un grupo protector de una amina. De forma análoga a la Etapa 8-8, el compuesto (8d) puede producirse a partir del compuesto (64).

Procedimiento de Producción 15

El Procedimiento de Producción 15 es un procedimiento para producir un compuesto en el que R<sup>3</sup> es un grupo hidroximetilo en el compuesto (8).

[Fórmula Química 20]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X y Z tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente, y R<sup>4a</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-4, un grupo alquilo C1-4 halogenado, un grupo alcoxi C1-4, alquilo C1-4 o un grupo hidroximetilo. El compuesto (8e) es un compuesto en el que R<sup>3</sup> del compuesto (8) se define por un grupo hidroximetilo, y puede usarse una amina libre o una sal de adición de ácidos del mismo para la siguiente etapa.

## (Etapa 15-1)

La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (66) permitiendo que una base actúe sobre el compuesto (51) y carbonato de dietilo (65) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano. Ejemplos de la base incluyen hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, diisopropilamida de litio, hidruro sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, o similares, prefiriéndose hidruro sódico o hexametildisilazida de litio. Normalmente, la temperatura de reacción es de -100 °C a 120 °C, preferentemente de -78 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 3 horas a 12 horas.

## (Etapa 15-2)

La presente etapa es una reacción de alquilación. Cuando R<sup>4a</sup> del compuesto (67) es un átomo de hidrógeno, esta etapa no se realiza. Puede permitirse que una base y un electrófilo actúen sobre el compuesto (66) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (67). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosforotriamida, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano. Ejemplos de la base incluyen hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, diisopropilamida de litio, hidruro sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, o similares, prefiriéndose hidruro sódico o hexametildisilazida de litio. Ejemplos del electrófilo que se van a usar incluyen haluro de alquilo, éster alquílico del ácido metilsulfónico, éster alquílico del ácido p-toluenosulfónico, o similares (Dichos grupos alquilo pueden sustituirse por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo hidroxilo protegido. Un grupo protector de un grupo hidroxilo puede desprotegerse según sea necesario). Normalmente, la temperatura de reacción es de -100 °C a 120 °C, preferentemente de -78 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 2 horas a 48 horas, preferentemente de 4 horas a 24 horas.

## (Etapa 15-3)

La presente etapa es una reacción de reducción de un éster. Puede permitirse que un agente reductor actúe sobre el compuesto (67) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción en presencia de cloruro cálcico para producir el compuesto (68). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose metanol o etanol. Se prefiere borohidruro sódico como agente reductor. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 2 horas a 12 horas.

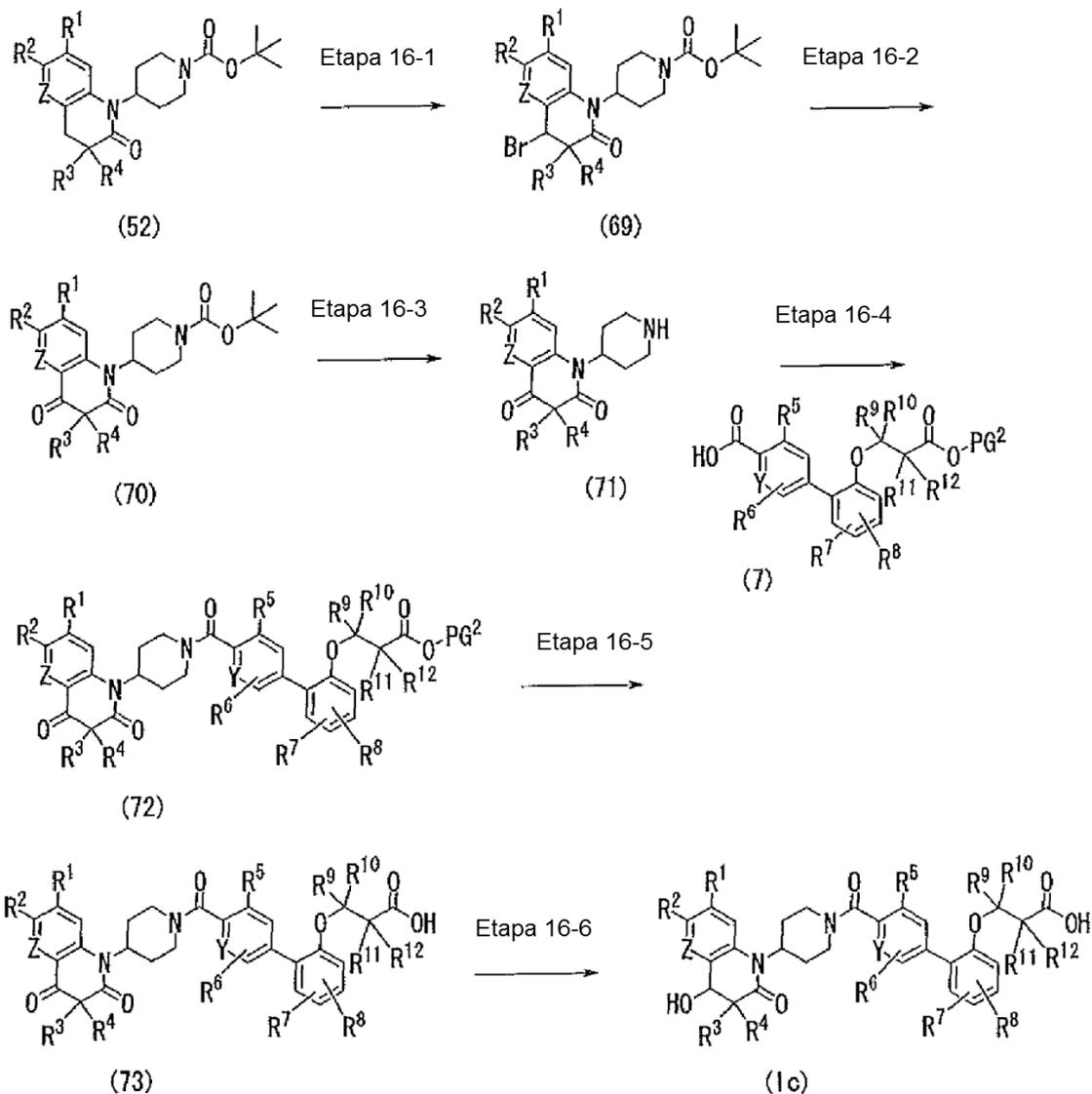
## (Etapa 15-4)

La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxicarbonilo que es un grupo protector de una amina. De forma análoga a la Etapa 8-8, el compuesto (8e) puede producirse a partir del compuesto (68).

## 40 Procedimiento de Producción 16

El Procedimiento de Producción 16 es un procedimiento para producir un compuesto en el que X es un grupo representado por -CH(OH)- en el compuesto (I) de la presente invención.

## [Fórmula Química 21]



En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, Y, Z y PG<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente. El compuesto (1c) es un compuesto en el que X del compuesto (I) se representa por -CH(OH)-.

## 5 (Etapa 16-1)

La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (69) permitiendo que N-bromosuccinimida y 2,2'-azoisobutironitrilo actúen sobre el compuesto (52) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción. Se prefiere tetracloruro de carbono como disolvente. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 80 °C, preferentemente de 50 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 12 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

10

## (Etapa 16-2)

La presente etapa es una etapa para producir el compuesto (70), en la que se permite que el disolvente de dimetilsulfóxido actúe sobre el compuesto (69) en presencia de una base, y después se permite que un agente de oxidación actúe en un disolvente inactivo con respecto a la reacción. Cuando se permite que actúe el dimetilsulfóxido, los ejemplos de la base que se usarán incluyen carbonato ácido sódico, carbonato sódico o carbonato potásico, prefiriéndose carbonato ácido sódico. Normalmente, la temperatura de reacción es de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 2 horas a 12 horas.

15

Ejemplos del disolvente en el que el agente de oxidación se permite que actúen incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno, prefiriéndose diclorometano. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 8 horas, preferentemente de 1 hora a 4 horas.

(Etapa 16-3)

La presente etapa es la desprotección de un grupo terc-butiloxicarbonilo que es un grupo protector de una amina. De forma análoga a la Etapa 8-8, el compuesto (71) puede producirse a partir del compuesto (70).

(Etapa 16-4)

La presente etapa es una reacción de amidación. De forma análoga a la Etapa 1-5, el compuesto (72) puede producirse a partir del compuesto (7) y el compuesto (71).

(Etapa 16-5)

La presente etapa es la desprotección de PG<sup>2</sup> del compuesto (72). De forma análoga a la Etapa 1-6, el compuesto (73) puede producirse a partir del compuesto (72).

15 (Etapa 16-6)

La presente etapa es una reacción de reducción de una cetona. Puede permitirse que un agente de reducción actúe sobre el compuesto (73) en un disolvente inactivo con respecto a la reacción para producir el compuesto (Ic). Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina, un disolvente mixto de los mismos, o similares, prefiriéndose tetrahidrofurano, metanol, etanol, o un disolvente mixto de los mismos. Se prefiere borohidruro sódico como agente reductor. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

25 Procedimiento de Producción 17

Además, también pueden introducirse varios grupos funcionales del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención aplicando una etapa, que normalmente puede emplearse por un experto en la técnica, tales como reacciones de sustituciones conocidas, reacciones de reducción, reacciones de oxidación o reacciones de alquilación, para dar un compuesto que se obtiene en la etapa final o cualquiera de las etapas intermedias de los procedimientos de producción que se han mencionado anteriormente.

Por ejemplo, un átomo de bromo de R<sup>1</sup> puede convertirse en un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo metoxi. Para la conversión en un grupo ciano, puede usarse un procedimiento expuesto en Tetrahedron Letters, 2000, 41(18), 3271-3273. Puede permitirse que tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y cianuro de cinc actúen sobre un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un átomo de bromo en N,N-dimetilformamida para producir un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo ciano. Es útil usar como un aditivo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y cinc, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de 100 °C a 150 °C, preferentemente de 120 °C a 140 °C. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 12 horas, preferentemente de 45 minutos a 6 horas.

Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo etilo puede producirse permitiendo que [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y dietil cinc actúen sobre un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un átomo de bromo en 1,4-dioxano. Normalmente, la temperatura de reacción es de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C. El tiempo de reacción es de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 3 horas a 24 horas.

Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo metoxi puede producirse permitiendo que un catalizador y una base actúen sobre un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un átomo de bromo y metanol en tolueno. Puede usarse yoduro de cobre como catalizador. Puede usarse carbonato de cesio como la base. Es útil añadir como un aditivo 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, con el fin de permitir que la reacción continúe de forma continua. Normalmente, la temperatura de reacción es de 60 °C a la temperatura con calentamiento a reflujo. El tiempo de reacción es de 15 horas a 30 horas.

Un producto de cada una de las etapas anteriores puede aislarse de la mezcla de reacción según sea necesario después de la finalización de la reacción, como un compuesto libre o una sal del mismo, por medio de un procedimiento convencional, por ejemplo, (1) un procedimiento para concentrar la solución de reacción tal cual, (2) un procedimiento para eliminar los productos insolubles tal como un catalizador por filtración para concentrar entonces el filtrado, (3) un procedimiento para añadir a la solución de reacción agua y un disolvente inmiscible con agua (por ejemplo, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, tolueno, o similares) para extraer un producto, (4) un procedimiento para recoger un producto cristalizado o precipitado por filtración, o similares. El producto aislado puede purificarse según sea necesario por medio de un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización,

diversos tipos de cromatografía, o similares. Como alternativa, también puede usarse un producto de cada etapa para la siguiente etapa sin aislamiento o purificación.

5 El compuesto (I) de la presente invención se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un hidrato, o un solvato. La sal farmacológicamente aceptable del compuesto (I) de la presente invención puede producirse sometiendo a una reacción de salificación del tipo convencional. El aislamiento y purificación se realizan aplicando una operación química habitual, tal como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o diversos tipos de cromatografía.

10 Pueden aislarse diversos isómeros usando una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica puede llevarse a un isómero ópticamente puro por medio de cristalización fraccional que la conduce a una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activo, cromatografía usando una columna quiral, u otros medios. Como alternativa, una mezcla diastereomérica puede separarse por medio de cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía, u otros medios. Como alternativa, también puede producirse un compuesto ópticamente activo usando un material de partida ópticamente activo adecuado.

15 Los ejemplos del modo de administración de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, incluyen la administración oral usando comprimidos, granulados, polvos, cápsulas, jarabes, o similares, o la administración parenteral usando soluciones inyectables o supositorios, los cuales pueden administrarse sistémica o tópicamente.

20 Los ejemplos de la forma de un medicamento para la administración oral de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, incluye comprimidos, píldoras, granulados, polvos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, o similares. Los ejemplos de la forma de un medicamento parenteral incluyen soluciones inyectables, ungüentos, geles, cremas, parches, nebulosas, inhaladores, pulverizadores, colirios, supositorios, o similares. Los medicamentos en estas formas pueden prepararse según los procedimientos convencionales usando un aditivo seleccionado apropiadamente, según sea necesario, de entre los aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, aglutinantes, diluyentes, estabilizantes, conservantes, colorantes, solubilizantes, agentes de suspensión, tampones, y agentes humectantes.

30 La dosificación de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tras la administración varía dependiendo de los síntomas, el pesos corporales, las edades, los modos de administración, o similares de un sujeto al que se le administra (animal de sangre caliente, por ejemplo, un humano). Por ejemplo, en el caso de la administración oral, es deseable administrarlo con un límite inferior de 0,001 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0,01 mg/kg de peso corporal), y con un límite superior de 500 mg/kg de peso corporal (preferentemente, 50 mg/kg de peso corporal) por dosis, de una a varias veces al día dependiendo de los síntomas. Además, en el caso de administración por vía intravenosa, es deseable administrarlo con un límite inferior de 0,0005 mg/kg de peso corporal (preferentemente, 0,05 mg/kg de peso corporal) y un límite superior de 50 mg/Kg de peso corporal (preferentemente, 5 mg/kg de peso corporal) por dosis, de una a varias veces al día dependiendo de los síntomas.

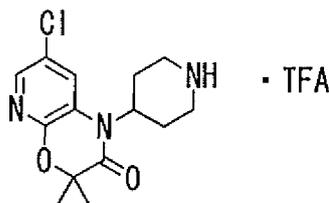
### [Ejemplos]

40 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará en más detalle con referencia a ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos de ensayo; sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

#### Ejemplo de Referencia 1

Trifluoroacetato de 7'-cloro-1'-piperidin-4-ilespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazina]-2'(1'H)-ona

[Fórmula Química 22]



#### (Ejemplo de Referencia 1-1)

45 A temperatura ambiente protegido de la luz, a N,N'-diisopropilcarbodiimida (99,75 g) se le añadió cloruro de cobre (I) (1,57 g), y después se añadió gota a gota terc-butanol (83 ml) durante 20 minutos seguido de agitación durante 4

días. El sobrenadante (48 ml) se añadió gota a gota a una suspensión en diclorometano (120 ml) de ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (17,12 g) usando un baño de hielo durante 15 minutos. La temperatura se llevó de nuevo a temperatura ambiente seguido de agitación durante 40 horas, y después se añadió ácido acético (11,5 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión de reacción se filtró, y al filtrado se le añadieron hielo-agua y carbonato ácido sódico para su neutralización. Después de retirar el precipitado por filtración, la fase orgánica separada del filtrado se lavó con carbonato ácido sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Después de añadir pentano al residuo, los productos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 1-hidrox ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (11,65 g).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,09 (dd, 2H, J = 8,3, 4,4 Hz), 1,21 (dd, 2H, J = 8,3, 4,4 Hz), 1,47 (s, 9H), 2,99 (s a, 1H).

#### (Ejemplo de Referencia 1-2)

En refrigeración con hielo, a una suspensión en tolueno (60 ml) de hidruro sódico al 63 % (2,81 g) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (30 ml) de 1-hidrox ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (11,65 g) durante 15 minutos seguido de agitación tal cual durante 30 minutos, y adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar de nuevo usando un baño de hielo, se añadió una solución en tolueno (30 ml) de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (7,13 g), y la temperatura se llevó de nuevo a la temperatura ambiente seguido de agitación durante 3 horas. Después de añadir una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, la fase orgánica separada se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-[(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (9,61 g).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (dd, 2H, J = 8,5, 5,6 Hz), 1,37 (s, 9H), 1,61 (dd, 2H, J = 8,5, 5,6 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 1-3)

A temperatura ambiente, a una solución en ácido acético (100 ml) de 1-[(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (9,61 g) se le añadió polvo de hierro (13,6 g) y se agitó durante 7 horas seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y a una solución saturada de carbonato ácido sódico para su neutralización seguido de filtración a través de Celite. La fase orgánica retirada por separación del filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, y la fase acuosa se recogió y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 1-[(3-amino-5-cloropiridin-2-il)oxi]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (7,88 g).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (dd, 2H, J = 8,3, 5,4 Hz), 1,38 (s, 9H), 1,55 (dd, 2H, J = 8,3, 5,4 Hz), 3,85 (s a, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 1-4)

A temperatura ambiente, a una solución en 1,2-dicloroetano (280 ml) de 1-[(3-amino-5-cloropiridin-2-il)oxi]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (7,88 g) se le añadieron 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,1 g) y triacetoxiborohidruro sódico (23,5 g), y después la temperatura se elevó a 75 °C seguido de agitación durante 20 horas. Después de llevar de nuevo la temperatura a la temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[(2-[[1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]-5-cloropiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,09 g).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (dd, 2H, J = 8,1, 5,6 Hz), 1,36 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,55 (dd, 2H, J = 8,1, 5,6 Hz), 2,00-2,02 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,17-3,22 (m, 0,4H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 0,4H), 4,05-4,15 (m, 3H), 6,69 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 1-5)

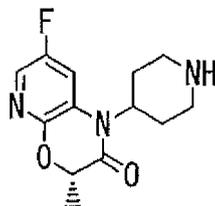
Se agitó una solución en ácido trifluoroacético (70 ml) de 4-[(2-[[1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]-5-cloropiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,09 g) a 70 °C durante 28 horas. La temperatura se llevó de nuevo a temperatura ambiente seguida de concentración a presión reducida, y se añadió adicionalmente tolueno y se concentró a presión reducida. Después de añadir éter al residuo, la suspensión se agitó durante 2 horas, y después los productos insolubles se recogieron por filtración, proporcionando trifluoroacetato de 7'-cloro-1'-piperidin-4-ilespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazina]-2'(1'H)-ona (5,37 g).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,29-1,31 (m, 4H), 1,95-1,98 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 4,29-4,35 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,40 (m a, 1H), 8,74 (m a, 1H).

**Ejemplo de Referencia 2**

(3S)-7-Fluoro-3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 23]

**(Ejemplo de Referencia 2-1)**

- 5 En refrigeración con hielo, a 5-fluoropiridin-2-amina (10,36 g) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (48 ml) seguido de agitación durante 10 minutos, y después se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (3,83 ml) durante 30 minutos. La agitación se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora, y adicionalmente a 55 °C durante 90 minutos. Se vertió en el mismo hielo y se neutralizó con una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico seguido de concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (600 ml) seguido de agitación durante 30 minutos, y después los productos insolubles se retiraron por filtración para concentrar el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina (2,66 g).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,61 (s a, 2H), 8,17 (dd, 1H, J = 7,6, 3,1 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 2-2)**

- 15 Se enfrió 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina (2,66 g) suspendida en ácido clorhídrico concentrado (35 ml) a -15 °C, y se añadió gota a gota una solución acuosa (7 ml) de nitrito sódico (2,57 g) durante 10 minutos. Después de agitar a -10 °C durante 1 hora, y una agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora, en refrigeración con hielo se añadió una solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico para su neutralización. Los productos insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con agua, se secaron al aire y después se disolvieron de nuevo en acetato de etilo, antes de retirar los productos insolubles por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina (1,41 g).
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (dd, 1H, J = 6,6, 2,7 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 2-3)**

- 25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1-2, se usó (2S)-2-hidroxiopropionato de terc-butilo (2,68 g) (The Journal of Organic Chemistry, 1995, 60(15), 4782-4785) en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 1-1, y se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 2-2 en lugar de 2,5-dicloro-3-nitropiridina, proporcionando (2S)-2-[(5-fluoro-3-nitropiridin-2-il)oxi]propionato de terc-butilo.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H), 1,66 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 5,26 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 7,0, 2,7 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 2-4)**

- 30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1-3, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 2-3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 1-2, proporcionando (2S)-2-[(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)oxi]propionato de terc-butilo.
- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H), 1,58 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 3,98 (s a, 2H), 5,17 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 2-5)**

- 40 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1-4, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 2-4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 1-3, proporcionando 4-({2-[(1S)-2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetoxi]-5-fluoropiridin-3-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,58 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 0,4H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 0,4H), 4,01-4,10 (m, 2H), 4,32-4,34 (m, 1H), 5,15 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 10,2, 2,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 2-6)**

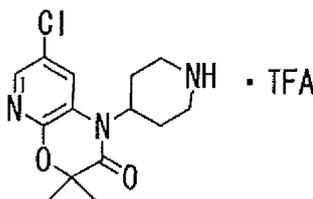
Una solución en ácido trifluoroacético (10 ml) de 4-({2-[(1S)-2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetoxi]-5-fluoropiridin-3-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (861 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano y una solución saturada de carbonato ácido sódico, y la solución se separó. La fase acuosa se saturó con sal y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando (3S)-7-fluoro-3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (434 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,60 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,69-1,82 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 4,48 (tt, 1H, J = 12,5, 3,9 Hz), 4,70 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**Ejemplo de Referencia 3**

Trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 24]

**(Ejemplo de Referencia 3-1)**

A una solución en acetonitrilo (400 ml) de 2,5-dicloropiridin-3-ol (20,0 g) (Synthesis, 1990, 6, 499-501) y 2-bromo-2-metilpropionato de terc-butilo (54,4 g) se le añadió a temperatura ambiente carbonato potásico (30,3 g) seguido de agitación durante 12 horas con calentamiento a reflujo. Los productos insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropionato de terc-butilo (31,1 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 7,19 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 3-2)**

A una solución en diclorometano (157 ml) de 2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropionato de terc-butilo (79,1 g) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (157 ml). La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente, se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, proporcionando ácido 2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropiónico (81,1 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71 (s, 6H), 7,39 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 3-3)**

A una solución en diclorometano (1500 ml) de ácido 2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropiónico (81,1 g) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (67,3 g) se le añadieron en refrigeración con hielo diisopropiletilamina (161 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (127 g). La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente, se agitó durante una noche, después se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y después se agitó con calentamiento en un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo seguido de filtración para recoger 4-({2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropanoíl}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (97,1 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32-1,44 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,90-4,17 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 3-4)**

A temperatura ambiente, a una solución en N,N-dimetilformamida (1000 ml) de 4-({2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]-2-metilpropanoíl}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (97,1 g) se le añadió carbonato de cesio (146 g) seguido de agitación a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice,

proporcionando 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (74,2 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 1,65-1,79 (m, 2H), 2,36-2,52 (m, 2H), 2,74-2,91 (m, 2H), 4,19-4,50 (m, 3H), 7,37 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 7,91 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz).

#### 5 (Ejemplo de Referencia 3-5)

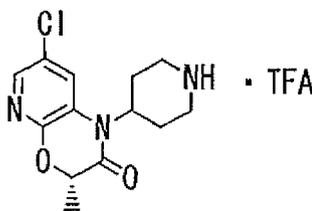
En refrigeración con hielo, a una solución en diclorometano (145 ml) de 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (74,2 g) se le añadió ácido trifluoroacético (145 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió éter, y la suspensión se agitó durante una noche. Los productos insolubles se recogieron por filtración, proporcionando trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (76,1 g).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,42 (s, 6H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,33-3,45 (m, 2H), 4,32-4,44 (m, 1H), 7,97 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 8,05 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 8,45 (m a, 1H), 8,81 (m a, 1H).

#### Ejemplo de Referencia 4

15 Trifluoroacetato de (3S)-7-cloro-3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 25]



#### (Ejemplo de Referencia 4-1)

A una solución en diclorometano (1000 ml) de ácido (2R)-2-(benciloxi)propiónico (51,7 g) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (63,2 g) se le añadieron a temperatura ambiente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60,5 g) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (42,7 g) seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución saturada de carbonato ácido

20 sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[(2R)-2-(benciloxi)propanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24-1,37 (m, 2H), 1,41 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,45 (s, 9H), 1,86-1,87 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 3,86-4,11 (m, 4H), 4,50 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz), 4,59 (d, 1H,  $J = 11$ , Hz), 6,53 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,32-7,40 (m, 5H).

#### (Ejemplo de Referencia 4-2)

30 A temperatura ambiente, a una solución en metanol (200 ml) de 4-[(2R)-2-(benciloxi)propanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,90 g) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,03 g) seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida, proporcionando 4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,19 g).

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30-1,38 (m, 2H), 1,44 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,46 (s, 9H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,69 (s a, 1H), 2,86-2,89 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 6,47 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 4-3)

A una solución en tetrahidrofurano (148 ml) de 4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,13 g), 2,5-dicloropiridin-3-ol (3,40 g) y trifenilfosfina (6,41 g) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de azodicarboxilato de di-terc-butilo (5,63 g) durante 10 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[(2S)-2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]propanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,40 g).

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28-1,32 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,66 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,89-2,91 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 3H), 4,70 (c, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 6,58 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,22 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 8,06 (d, 1H,  $J =$

1,6 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 4-4)**

5 A una solución en tetrahidrofurano (129 ml) de hidruro sódico al 63 % (1,59 g) se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (80 ml) de 4-((2S)-2-[(2,5-dicloropiridin-3-il)oxi]propanoilo)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,74 g) a 8 °C durante 15 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,00 g).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,60 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 3H), 4,71 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo de Referencia 4-5)**

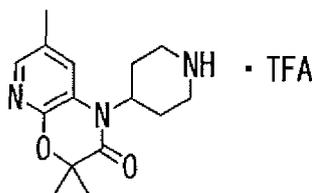
15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 4-4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando trifluoroacetato de (3S)-7-cloro-3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,45 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,97-3,14 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 4,32-4,35 (m, 1H), 4,87 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,40 (m a, 1H), 8,71 (m a, 1H).

**Ejemplo de Referencia 5**

20 Trifluoroacetato de 3,3,7-trimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 26]



**(Ejemplo de Referencia 5-1)**

25 A temperatura ambiente, a una solución en disolvente mixto de 5-metil-3-nitropiridin-2-ol (5,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (200 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,5 g) seguido de agitación durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y después el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 3-amino-5-metilpiridin-2-ol (4,03 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,03(s, 3H), 4,11 (s a, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 12,21 (s a, 1H).

**(Ejemplo de Referencia 5-2)**

30 A temperatura ambiente, a una solución en disolvente mixto de 3-amino-5-metilpiridin-2-ol (4,03 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadieron 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,04 g), triacetoxiborohidruro sódico (13,87 g) y ácido acético (3,75 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas. Después de llevar de nuevo la temperatura a la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-[(2-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 11,5-11,8 (m a, 1H).

**(Ejemplo de Referencia 5-3)**

40 A temperatura ambiente, a una solución en diclorometano (15 ml) de 4-[(2-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,08 g) se le añadieron 2,6-lutidina (2,25 ml) y bromuro de 2-bromoisobutilo (1,74 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió N,N-dimetilformamida (15 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(3,3,7-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g).

45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,62-1,74 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 4,20-4,50 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

**(Ejemplo de Referencia 5-4)**

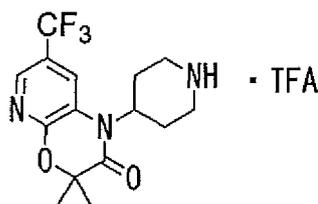
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 5-3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando trifluoroacetato de 3,3,7-trimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$ : 1,38 (s, 6H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 4,34-4,42 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,42 (m a, 1H), 8,66 (m a, 1H).

**Ejemplo de Referencia 6**

Trifluoroacetato de 3,3-dimetil-7-trifluorometil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 27]



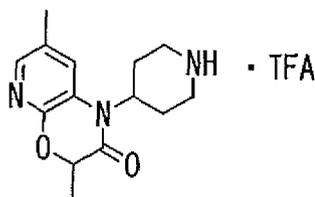
- 10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5, se usó 3-nitro-5-trifluorometilpiridin-2-ol en lugar de 5-metil-3-nitropiridin-2-ol, proporcionando trifluoroacetato de 3,3-dimetil-7-trifluorometil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$ : 1,46 (s, 6H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 4,40-4,47 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,40 (m a, 1H), 8,70 (m a, 1H).

**15 Ejemplo de Referencia 7**

Trifluoroacetato de 3,7-dimetil-1-piperidin-9-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 28]



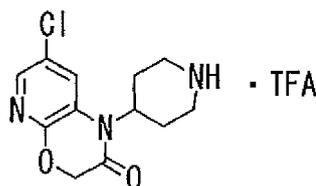
- 20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5, se usó bromuro de 2-bromopropanoilo en lugar de bromuro de 2-bromoisobutirilo, proporcionando trifluoroacetato de 3,7-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$ : 1,42 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,85-1,91 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,62-2,79 (m, 2H), 2,98-3,13 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,75 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,39 (m a, 1H), 8,64 (m a, 1H).

**Ejemplo de Referencia 8**

- 25 Trifluoroacetato de 7-cloro-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona

[Fórmula Química 29]



**(Ejemplo de Referencia 8-1)**

- 5 A una suspensión acuosa al 80 % en etanol (150 ml) de 5-cloro-3-nitropiridin-2-ol (15,0 g) y cloruro cálcico (9,54 g) se le añadió polvo de hierro (24,0 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y adicionalmente con calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de llevar de nuevo la temperatura a la temperatura ambiente, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió agua y se extrajo 8 veces con un disolvente mixto de metanol-diclorometano (1:10). La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-amino-5-cloropiridin-2-ol (8,86 g).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 5,43 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 11,52 (s, 1H).

**(Ejemplo de Referencia 8-2)**

- 10 A una suspensión en 1,2-dicloroetano (177 ml) de 3-amino-5-cloropiridin-2-ol (8,85 g) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (24,4 g) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (26,0 g) seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 4 horas. Se añadieron adicionalmente 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,4 g) y triacetoxiborohidruro sódico (13,7 g) y se agitaron con calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron agua y diclorometano, y la solución se separó.  
 15 La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[(5-cloro-2-hidroxipiperidin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,7 g).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 2H), 4,98-5,00 (m, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 12,37 (s a, 1H).

**(Ejemplo de Referencia 8-3)**

- 20 A una suspensión en N,N-dimetilformamida (60 ml) de 4-[(5-cloro-2-hidroxipiperidin-3-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g) y carbonato potásico (3,79 g) se le añadió cloruro de cloroacetilo (1,09 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a 140 °C durante 4 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se separó.  
 25 La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,33 g).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (s, 9H), 1,73-1,76 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 4,22-4,40 (m a, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

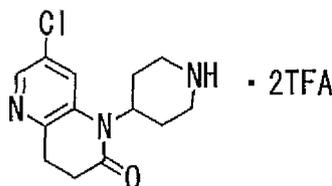
**(Ejemplo de Referencia 8-4)**

- 30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 8-3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando trifluoroacetato de 7-cloro-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.  
 35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,92-1,94 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 4,32 (tt, 1H, J = 12,0, 3,4 Hz), 4,77 (s, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,38 (m a, 1H), 8,70 (m a, 1H).

**Ejemplo de Referencia 9**

bis(Trifluoroacetato) de 7-cloro-1-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

[Fórmula Química 30]

**(Ejemplo de Referencia 9-1)**

- 40 Una suspensión en N,N-dimetilformamida (406 ml) de 2,5-dicloropiridin-3-amina (81,2 g), acetato de paladio (11,2 g), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (42,5 g), acrilato de etilo (109 ml), diisopropiletilamina (174 ml) y bromuro de tetrabutylamonio (161 g) se agitó a 140 °C durante 30 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua y la solución se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió un disolvente mixto al 50 % de acetato de etilo-hexano seguido de agitación. Los productos insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando (2E)-3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)acrilato de etilo (50,6 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 4,04 (s a, 2H), 4,27 q, 2H, J = 7,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### 5 (Ejemplo de Referencia 9-2)

A una solución en diclorometano (377 ml) de (2E)-3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)acrilato de etilo (37,7 g) y ácido trifluoroacético (12,7 ml) se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (49,7 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (70,5 g) y se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y una solución saturada de carbonato ácido sódico, y la solución se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml), y se añadió paladio al 1,7 %-fibroína (10 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[[5-cloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)piridin-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (55,3 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,41-1,45 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 4H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,14 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 9-3)

En refrigeración con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (500 ml) de 4-[[5-cloro-2-(3-etoxi-3-oxopropil)piridin-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54,7 g) se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (1 M, 159 ml) de terc-butóxido potásico durante 15 minutos. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, a la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[[7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (31,2 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (s, 9H), 1,68-1,72 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 4,26-4,37 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 9-4)

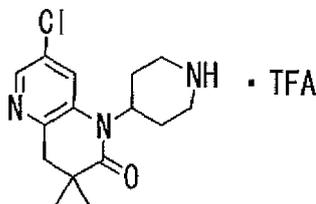
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 9-3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando bis(trifluoroacetato) de 7-cloro-1-piperidin-4-il-3, 4-dihidro-1, 5-naftiridin-2 (1H)-ona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 1,87-1,91 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,88 (m a, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (m a, 1H), 8,67 (m a, 1H).

#### 35 Ejemplo de Referencia 10

Trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

[Fórmula Química 31]



#### (Ejemplo de Referencia 10-1)

A una solución en tetrahidrofurano (195 ml) de 4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,0 g) se le añadió gota a gota a -78 °C una solución en tetrahidrofurano (1 M, 39,1 ml) de hexametildisilazida de litio. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (65 ml) de yoduro de metilo (2,65 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos y en refrigeración con hielo durante 1 hora, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la solución se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-cloro-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,2 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,49 (s, 9H), 1,61-1,76 (m, 2H), 2,36-2,48 (m, 2H), 2,58-2,67

(m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H, J = 15,6, 11,7 Hz), 3,07 (dd, 1H, J = 15,6, 5,5 Hz), 4,23-4,38 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo de Referencia 10-2)

5 A una solución en tetrahidrofurano (161 ml) de 4-(7-cloro-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,7 g) se le añadió gota a gota a -78 °C hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 31,0 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos y en refrigeración con hielo durante 20 minutos, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (54 ml) de yoduro de metilo (2,10 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la solución se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,31 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (s, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,65-1,68 (m, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 4,27-4,39 (m, 3H), 7,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### 15 (Ejemplo de Referencia 10-3)

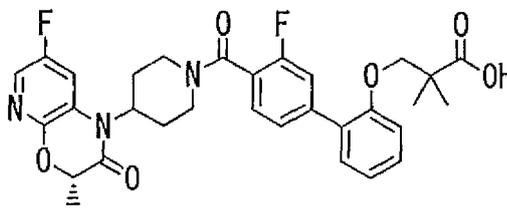
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 10-2 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,03 (s, 6H), 1,83-1,86 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,39 (m a, 1H), 8,73 (m a, 1H).

#### Ejemplo 1

Ácido 3-([3'-fluoro-4'-({4-[(3S)-7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)bifenil-2-il]oxi)-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 32]



25

#### (Ejemplo 1-1)

A temperatura ambiente protegido de la luz, a N,N'-diisopropilcarbodiimida (99,75 g) se le añadió cloruro de cobre (I) (1,57 g), y después se añadió gota a gota terc-butanol (83 ml) durante 20 minutos seguido de agitación durante 4 días. El sobrenadante (78 ml) se añadió gota a gota a una suspensión en diclorometano (270 ml) de ácido 3-bromo-2,2-dimetilpropanoico (49,4 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de agitación durante 18 horas. Se añadió ácido acético (18,8 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión de reacción se filtró, y al filtrado se le añadieron hielo-agua y carbonato ácido sódico para su neutralización. Después de retirar el precipitado por filtración, la fase orgánica separada del filtrado se lavó con carbonato ácido sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Después de añadir pentano al residuo, los productos insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando ácido terc-butil 3-bromo-2,2-dimetilpropanoico (18,81 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 3,47 (s, 2H).

#### (Ejemplo 1-2)

40 A una solución en N,N-dimetilformamida (400 ml) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (50,3 g) se le añadieron a temperatura ambiente carbonato potásico (63,5 g) y bromuro de bencilo (27,3 ml) seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Después de retirar el precipitado por filtración, el filtrado se concentró a 100 ml, y después se diluyó con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-bromo-2-fluorobenzoato de bencilo (70,5 g).

45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,37 (s, 2H), 7,33-7,46 (m, 7H), 7,84 (t, 1H, J = 8,4 Hz).

**(Ejemplo 1-3)**

A una solución en disolvente mixto de 4-bromo-2-fluorobenzoato de bencilo (67,0 g) y ácido 2-hidroxifenilborónico (31,3 g) en 1,2-dimetoxietano (750 ml) y agua (250 ml) se le añadieron carbonato sódico (68,7 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (12,5 g) seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente, y después se vertió en hielo agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se lavó adicionalmente con hexano, proporcionando 3-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo (62,5 g).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,07 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (td, 1H, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 5H), 7,48-7,49 (m, 2H), 8,06 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**(Ejemplo 1-4)**

A una solución en N,N-dimetilformamida (200 ml) de 3-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo (14,8 g) se le añadió a temperatura ambiente carbonato de cesio (37,5 g) seguido de agitación durante 30 minutos. A esta se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida (200 ml) de 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (27,2 g) seguido de agitación a 60 °C durante 3 días. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (15,0 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 3,94 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (td, 1H, J = 7,4, 0,8 Hz), 7,31-7,42 (m, 7H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,96 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**(Ejemplo 1-5)**

A una solución en disolvente mixto de 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (15,0 g) en agua (75 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (4,50 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico (8,38 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 3,96 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (td, 1H, J = 7,4, 0,8 Hz), 7,33-7,42 (m, 4H), 8,04 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**(Ejemplo 1-6)**

A temperatura ambiente, a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de (3S)-7-fluoro-3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (Ejemplo de Referencia 2) (434 mg) y ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico (636 mg) se le añadieron hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (683 mg) y diisopropiletilamina (0,855 ml) seguido de agitación durante 24 horas. La solución de reacción se vertió en agua (40 ml) y se agitó durante 6 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó, proporcionando 3-[[3'-fluoro-4'-({4-[(3S)-7-fluoro-3--metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (940 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,60-1,95 (m, 5H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,80-3,36 (m a, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,99-5,04 (m, 1H), 6,69-7,06 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 6H), 7,81-7,82 (m, 1H).

**(Ejemplo 1-7)**

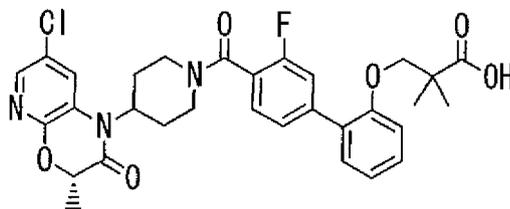
Una solución en ácido trifluoroacético (10 ml) de 3-[[3'-fluoro-4'-({4-[(3S)-7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (940 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo resultante se neutralizó con una solución saturada de carbonato ácido sódico, y después se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo-hexano para recoger el precipitado por filtración. Se disolvió de nuevo en etanol, al que se le añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración, proporcionando ácido 3-[[3'-fluoro-4'-({4-[(3S)-7-fluoro-3-metil-2-oxo--2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico (668 mg).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (s, 6H), 1,60 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,33-4,63 (m a, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,98-5,00 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 2**

Ácido 3-{{4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 33]

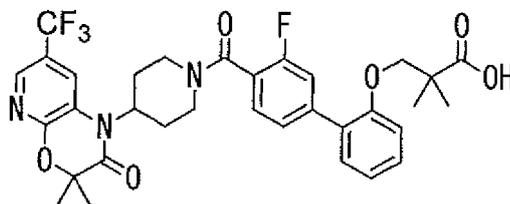


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 en el Ejemplo 1-6, proporcionando ácido 3-{{4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (s, 6H), 1,60 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,33-4,63 (m a, 1H), 4,71 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 4,98-5,01 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,24-7,44 (m, 6H), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz).
- 10

**Ejemplo 3**

Ácido 3-{{4'-({4-[3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 34]

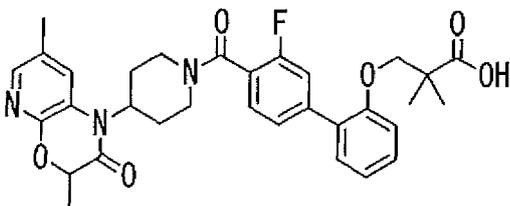


- 15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 6 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 en el Ejemplo 1-6, proporcionando ácido 3-{{4'-({4-[3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,19 (s, pH), 1,52 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,78-1,82 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,40-4,55 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).
- 20

**Ejemplo 4**

- 25 Ácido 3-{{4'-({4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 35]



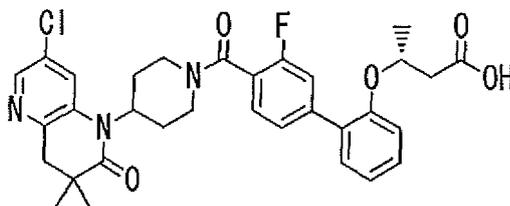
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 7 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 en el Ejemplo 1-6, proporcionando ácido 3-[(4'-[[4-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CaCl<sub>2</sub>) δ: 1,21 (s, 6H), 1,58 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,96 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 3,99 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,36-4,83 (m, 1H), 4,67 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25-7,41 (m, 6H), 7,77 (s, 1H).

#### Ejemplo 5

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 36]



#### (Ejemplo 5-1)

En refrigeración con hielo, a una solución en diclorometano (20,0 ml) de (S)-1,3-butanodiol (519 mg) se le añadieron trietilamina (1,04 ml) y terc-butilclorodifenilsilano (1,63 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando (2S)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]butan-2-ol (1,69 g).

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (9H, s), 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,58-1,68 (1H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 3,80-3,91 (2H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 7,37-7,50 (6H, m), 7,69 (4H, d, J = 6,2 Hz).

#### (Ejemplo 5-2)

A una solución en tetrahidrofurano (24 ml) de 3-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo (Ejemplo 1-3) (968 mg) se le añadieron a temperatura ambiente (2S)-4-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]butan-2-ol (1,48 g), trifenilfosfina (1,18 g) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,04 g) seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (2,25 g).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,71-4,77 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,24-7,40 (m, 15H), 7,55-7,66 (m, 4H), 7,88-7,91 (m, 1H).

#### (Ejemplo 5-3)

En una atmósfera de hidrógeno, una suspensión en tetrahidrofurano (45 ml) de 2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (2,23 g) y hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (2,23 g) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó, proporcionando ácido 2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico (1,31 g).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (s, 9H), 1,26 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,72-4,78 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26-7,43 (m, 10H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,96 (t, 1H, J = 7,8 Hz),

#### (Ejemplo 5-4)

A una solución en N,N-dimetilformamida (6 ml) de ácido 2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico (387 mg) se le añadieron a temperatura ambiente trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Ejemplo de Referencia 10) (291 mg), diisopropiletilamina (0,497 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (298 mg) seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución saturada de carbonato ácido sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-{1-[[2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-

metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-7-cloro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (530 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (m, 9H), 1,14 (s, 6H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 1,64-1,97 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 3H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,67-3,81 (m, 3H), 4,15-4,71 (m a, 1H), 4,73-4,79 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,22-7,43 (m, 12H), 7,56-7,64 (m, 4H), 8,19 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

#### (Ejemplo 5-5)

A una solución en tetrahidrofurano (11 ml) de 1-{1-[(2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-7-cloro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (525 mg) se le añadió a temperatura ambiente una solución en tetrahidrofurano (1 M, 1,28 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio seguido de agitación durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 7-cloro-1-{1-[(3--fluoro-2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (301 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,29 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,78-1,94 (m, 3H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 3H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,23-4,67 (m a, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,28-7,47 (m, 6H), 8,19 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

#### (Ejemplo 5-6)

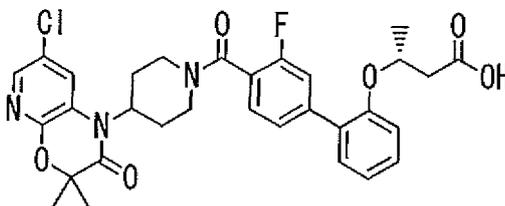
En refrigeración con hielo, a una solución de disolvente mixto de 7-cloro-1-{1-[(3--fluoro-2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (296 mg) en acetato de etilo (6 ml) y agua (2 ml) se le añadieron un radial de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi (4,0 mg) y bromuro potásico (60,7 mg). A esta se le añadió gota a gota una solución acuosa al 5 % de hipoclorito sódico (0,812 ml) seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a aproximadamente 4, y después se añadió clorito sódico al 79 % (73,0 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron agua, una solución acuosa saturada de sulfito sódico y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro--3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico (202 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H,  $J = 15,6, 5,5$  Hz), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H,  $J = 15,6, 7,0$  Hz), 2,84-2,92 (m, 3H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,90-4,70 (m a, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 6H), 8,19 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

#### Ejemplo 6

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 37]



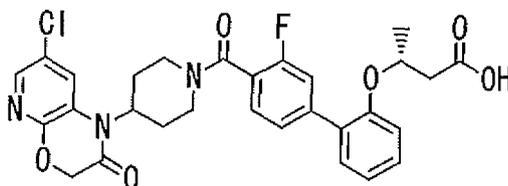
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 en el Ejemplo 5-4, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (d, 3H,  $J = 5,9$  Hz), 1,54 (s, 6H), 1,72-1,75 (m, 1H), 1,89-1,91 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H,  $J = 15,9, 5,6$  Hz), 2,52-2,68 (m a, 2H), 2,74 (dd, 1H,  $J = 15,9, 7,1$  Hz), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,17-3,28 (m a, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,30-4,67 (m a, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,38-7,45 (a, 2H), 7,92 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

**Ejemplo 7**

Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 38]

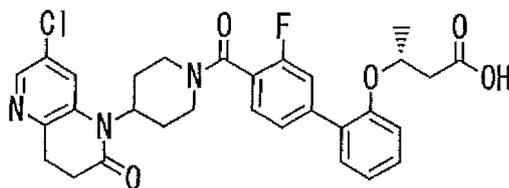


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 8 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 en el Ejemplo 5-4, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,75-1,78 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, J = 15,8, 5,7 Hz), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,8, 7,2 Hz), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 4,00-4,71 (m a, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,26-7,45 (m, 6H), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz).
- 10

**Ejemplo 8**

Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 39]

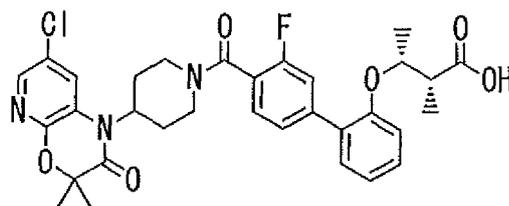


- 15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 9 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 en el Ejemplo 5-4, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 2,50-2,76 (m, 6H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,85-4,76 (m a, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, 6H), 8,18 (d, 1H, J = 1,6 Hz).
- 20

**Ejemplo 9**

Ácido (2R,3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilbutanoico

[Fórmula Química 40]



25

**(Ejemplo 9-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-1, 5-2 y 1-5, se usó (2S,3S)-2-metilbutan-1,3-diol (Tetrahedron Letters, 2006, 47(7), 1213-1215) en lugar de (S)-1,3-butanodiol, proporcionando ácido 2'-((1R,2S)-3-((terc-butil(difenil)silil)oxi)-1,2-dimetilpropil)oxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87 (d, 3H, J = 7, Hz), 1,04 (s, 9H), 1,16 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 2,04-2,09 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, J = 10,3, 6,6 Hz), 3,63 (dd, 1H, J = 10,3, 4,9 Hz), 4,68-4,73 (m, 1H), 7,02 (td, 1H, J = 7,3, 1,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,27-7,42 (m, 10H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,96 (t, 1H, J = 8,3 Hz).

**(Ejemplo 9-2)**

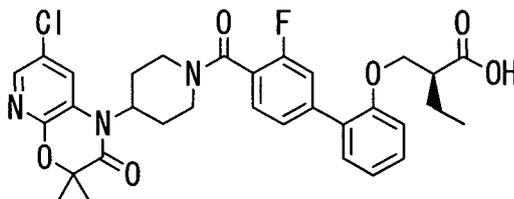
- 10 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 9-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, y se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (2R,3R)-3-((4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi)-2-metilbutanoico.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13-1,15 (m, 3H), 1,25 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,88-1,91 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,75 (dc, 1H, J = 11,2, 6,8 Hz), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 9,31-4,66 (m a, 2H), 5,00-5,02 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,25-7,42 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 10**

Ácido ((2S)-2-(((4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]metil)butanoico

[Fórmula Química 41]

**(Ejemplo 10-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-2 y 5-3, se usó (2S)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)butan-1-ol (The Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(18), 5317-5323) en lugar del compuesto del Ejemplo 5-1, proporcionando ácido 2'-((2S)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)butil)oxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0,04 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H, J = 9,8, 6,3 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,8, 4,7 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H), 8,07 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 10-2)**

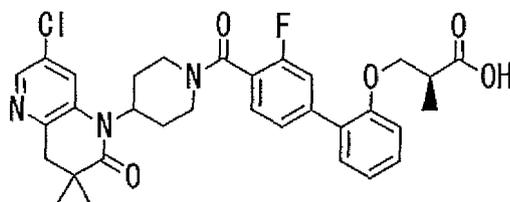
- 30 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido ((2S)-2-(((4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]metil)butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,57-1,74 (m, 3H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,08-4,46 (m, 3H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

**Ejemplo 11**

Ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-illcarbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 42]

**5 (Ejemplo 11-1)**

A una solución en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) de (2R)-3-bromo-2-metil-1-propanol (7,63 g) se le añadieron en refrigeración con hielo imidazol (7,13 g) y terc-butilclorodifenilsilano (14,8 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,06 (s, 9H), 1,98-2,12 (m, 1H), 3,50-3,67 (m, 4H), 7,37-7,49 (m, 6H), 7,64-7,72 (m, 4H).

**(Ejemplo 11-2)**

15 A una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 3-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo (Ejemplo 1-3) (1,0 g) y {[[(2R)-3-bromo-2-metilpropil]oxi](terc-butil)difenilsilano (1,5 g) se le añadió a temperatura ambiente carbonato de cesio (2,4 g) seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

20 cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2'-{[(2S)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (1,5 g).  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,01 (s, 9H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H, J = 9,0, 5,5 Hz), 4,05 (dd, 1H, J = 9,0, 5,9 Hz), 5,40 (s, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 13H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,87 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**25 (Ejemplo 11-3)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-3, se usó el compuesto del Ejemplo 11-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-2, proporcionando ácido 2'-{[(2S)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxílico.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,02 (s, 9H), 2,10-2,16 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 9,8, 6,3 Hz), 3,63 (dd, 1H, J = 9,8, 4,9 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 8,8, 5,4 Hz), 4,06 (dd, 1H, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,25-7,40 (m, 10H), 7,59 (m, 4H), 7,93 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

**(Ejemplo 11-4)**

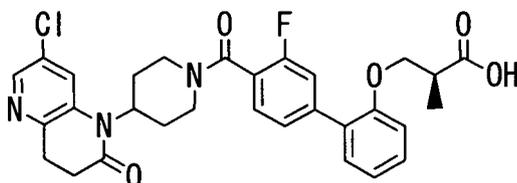
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 11-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando ácido (2S)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-illcarbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13-1,14 (m, 6H), 1,22 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 1H), 2,59-2,62 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,20-4,80 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 6H), 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 12**

Ácido (2S)-3-[(4'-[4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 43]

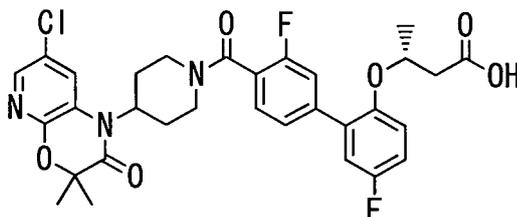


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 9 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (2S)-3-[(4'-[4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,71-1,73 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,68-2,71 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,17 - 4,41 (m, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,26-7,39 (m, 6H), 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 13**

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorofenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 44]

**15 (Ejemplo 13-1)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-3, se usó ácido 5-fluoro-2-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 2-hidroxifenilborónico, proporcionando 3,5'-difluoro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,96 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,47-7,48 (m, 2H), 8,06 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**20 (Ejemplo 13-2)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-2, se usó el compuesto del Ejemplo 13-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3,5'-difluorobifenil-4-carboxilato de bencilo.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,05 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,61-4,69 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,01-7,08 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 4H), 7,34-7,45 (m, 7H), 7,50 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,93 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 13-3)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-5, se usó el compuesto del Ejemplo 13-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-4, proporcionando ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3,5'-difluorobifenil-4-carboxílico.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (s, 9H), 1,19 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 1H), 3,60-3,76 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,52-7,66 (m, 4H), 7,95 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

**(Ejemplo 13-4)**

- A temperatura ambiente, a una solución en diclorometano (10 ml) de ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3,5'-difluorobifenil-4-carboxílico (180 mg) se le añadieron trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-

piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (Ejemplo de Referencia 3) (132 mg), diisopropiletilamina (0,280 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (183 mg) seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución saturada de carbonato ácido sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-{1-[(2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3,5'-difluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-7-cloro-3,3-dimetil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (256 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (s, 9H), 1,20 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,60-1,76 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,46-2,65 (m, 2H), 2,79-2,91 (m, 1H), 3,05-3,24 (m, 1H), 3,61-3,82 (m, 3H), 4,20-5,04 (m a, 3H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,18-7,43 (m, 10H), 7,52-7,64 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 1H).

#### (Ejemplo 13-5)

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-5, se usó el compuesto del Ejemplo 13-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-4, proporcionando 7-cloro-1-{1-[(3,5'-difluoro-2'-{[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}bifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3,3-dimetil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,56-1,94 (m, 4H), 2,48-2,68 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,10-3,29 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 2H), 3,75-3,87 (m a, 1H), 4,20-4,80 (m, 2H), 4,93-5,05 (m a, 1H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,24-7,50 (m, 4H), 7,91 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

#### (Ejemplo 13-6)

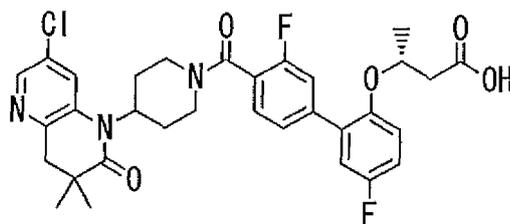
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 13-5 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-5, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3',5'-difluorofenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,52 (s, 6H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,43-2,72 (m, 4H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,11-3,29 (m a, 1H), 3,75-3,87 (m, 1H), 4,25-4,72 (m a, 2H), 4,94-5,05 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,22-7,47 (m, 4H), 7,91 (s, 1H).

#### Ejemplo 14

Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil}-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 45]



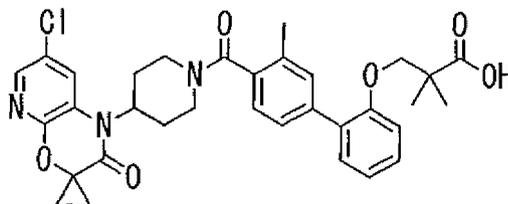
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 10 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil}-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (m, 6H), 1,27 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,84-1,88 (m, 1H), 2,47-2,71 (m, 4H), 2,85-2,92 (m, 3H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,40-4,60 (m a, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 7,26-7,44 (m, 4H), 8,20 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

**Ejemplo 15**

Ácido 3-[(4'-[[4-(7'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 46]

5 **(Ejemplo 15-1)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-2, se usó ácido 4-bromo-2-metilbenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico, proporcionando 4-bromo-2-metilbenzoato de bencilo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,58 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

**(Ejemplo 15-2)**

10 A una solución en 1,4-dioxano (99 ml) de 4-bromo-2-metilbenzoato de bencilo (6,63 g) se le añadieron a temperatura ambiente 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenol (4,86 ml), fosfato tripotásico hidrato (16,8 g), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (860 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (584 mg) seguido de agitación a 80 °C durante 8 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y diclorometano, y la solución se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2'-hidroxi-3-metilbifenil-4-carboxilato de bencilo (6,01 g).

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,66 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 9H), 8,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

20 **(Ejemplo 15-3)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-4 y 1-5, se usó el compuesto del Ejemplo 15-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-metilbifenil-4-carboxílico.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 1,13 (s, 6H), 1,21 (s, 9H), 2,56 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 12,79 (s a, 1H).

**(Ejemplo 15-4)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-4, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, y se usó el compuesto del Ejemplo 15-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando 3-[(4'-[[4-(7'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,32-1,46 (m, 4H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 1H), 2,33 y 2,48 (s, total 3H), 2,53-2,67 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,29-4,33 (m, 1H), 5,05-5,08 (m, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,87 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

**(Ejemplo 15-5)**

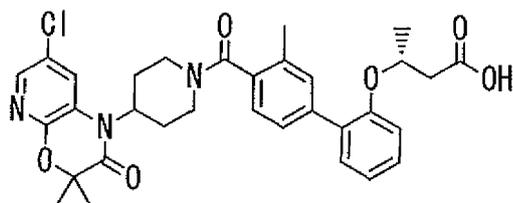
35 A una solución en diclorometano (13 ml) de 3-[(4'-[[4-(7'-Cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (642 mg) se le añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (6,5 ml) seguido de agitación durante una noche. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió una solución saturada de carbonato ácido sódico para su neutralización, y después se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido 3-[(4'-[[4-(7'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-metilbifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico (440 mg).

45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (s, 6H), 1,31-1,45 (m, 4H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,26 y 2,44 (s, total 3H), 2,48-2,67 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,24-4,27 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 6H), 7,87-7,88 (m, 1H).

**Ejemplo 16**

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 47]

**5 (Ejemplo 16-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-2 y 5-3, se usó el compuesto del Ejemplo 15-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 2'-[[1R]-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-3-metilbifenil-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,03 (s, 9H), 1,25 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,66-3,78 (m, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,25-7,43 (m, 10H), 7,57-7,64 (m, 4H), 8,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 16-2)**

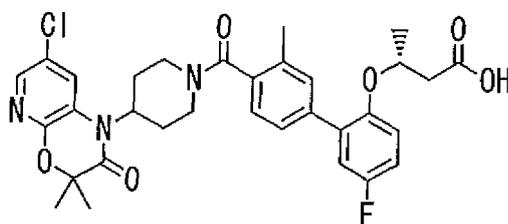
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 16-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,32 y 2,49 (s, total 3H), 2,51-2,71 (m, 4H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,75-3,84 (m a, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,03-5,07 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,26-7,38 (m, 6H), 7,91-7,92 (m, 1H).

**Ejemplo 17**

20 Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 48]

**(Ejemplo 17-1)**

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-3, se usó el compuesto del Ejemplo 15-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-2, y se usó ácido 5-fluoro-2-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 2-hidroxifenilborónico, proporcionando 5'-fluoro-2'-hidroxi-3-metilbifenil-4-carboxilato de bencilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,66 (s, 3H), 5,13 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,02-7,31 (m, 3H), 7,31-7,50 (m, 7H), 8,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

**(Ejemplo 17-2)**

30 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-2 y 5-3, se usó el compuesto del Ejemplo 17-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 2'-[[1R]-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-5'-fluoro-3-metilbifenil-4-carboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (s, 9H), 1,20 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 9H), 7,57-7,63 (m, 4H), 8,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

**(Ejemplo 17-3)**

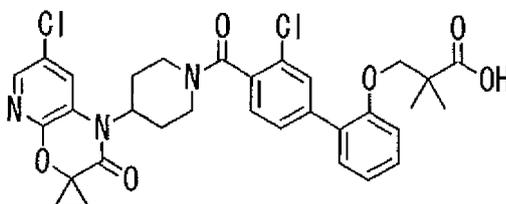
5 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 17-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5'-fluoro-3'-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,32 y 2,49 (s, total 3H), 2,45-2,67 (m, 4H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 4,30-4,46 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 1H), 5,03-5,07 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 4H), 7,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 18**

Ácido 3-[(3'-cloro-4'-[[4-(7'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 49]



15 **(Ejemplo 18-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-2 y 15-2, se usó ácido 4-bromo-2-clorobenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico, proporcionando 3-cloro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de bencilo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,70 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,24-7,48 (m, 8H), 7,64 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

20 **(Ejemplo 18-2)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-4, se usó el compuesto del Ejemplo 18-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-clorobifenil-4-carboxilato de bencilo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 3,94 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 8H), 7,65 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

25 **(Ejemplo 18-3)**

A una suspensión de disolvente mixto en tetrahidrofurano (48 ml) y agua (24 ml) de 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-clorobifenil-4-carboxilato de bencilo (2,40 g) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (224 mg). Después de agitar la solución de reacción a 60 °C durante 17 horas, se añadió adicionalmente hidróxido de litio monohidrato (112 mg) y se agitó a 60 °C durante 6 horas. Se añadió adicionalmente tetrahidrofurano (40 ml) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio y diclorometano, y la solución se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió metanol y se diluyó con una gran cantidad de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-clorobifenil-4-carboxílico (1,69 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (s, 6H), 1,20 (s, 9H), 3,97 (s, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 13,35 (s a, 1H).

**(Ejemplo 18-4)**

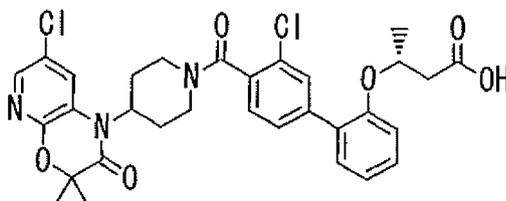
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4 y 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, y se usó el compuesto del Ejemplo 18-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando ácido 3-[(3'-cloro-4'-[[4-(7'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-1'(2'H)-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (s, 6H), 1,31-1,36 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 2,50-2,71 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,08-3,26 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,16-4,23 (m, 0,5H), 4,66-4,72 (m, 0,5H), 4,98-5,05 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 4H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H).

**Ejemplo 19**

Ácido (3R)-3-[(3'-cloro-4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 50]

**5 (Ejemplo 19-1)**

A una solución en metanol (25 ml) de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (5,0 g) se le añadió ácido clorhídrico/una solución en 1,4-dioxano (4 N, 25 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 90 minutos. La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano y una solución saturada de carbonato ácido sódico, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (5,3 g).

10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,93 (s, 3H), 7,46 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

**(Ejemplo 19-2)**

15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15-2, se usó el compuesto del Ejemplo 19-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 15-1, proporcionando 3-cloro-2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,96 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

**(Ejemplo 19-3)**

20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-2, se usó el compuesto del Ejemplo 19-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,67-4,80 (m, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,21-7,43 (m, 9H), 7,51-7,64 (m, 5H), 7,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

**(Ejemplo 19-4)**

30 A una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml), etanol (5,0 ml) y agua (5,0 ml) de 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo (565 mg) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,48 ml) seguido de agitación a 60 °C durante 8 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadieron una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y diclorometano, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3-clorobifenil-4-carboxílico.

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (s, 9H), 1,29 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 2H), 4,75-4,83 (m, 1H), 7,06 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,27-7,47 (m, 9H), 7,58-7,68 (m, 5H), 8,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

**(Ejemplo 19-5)**

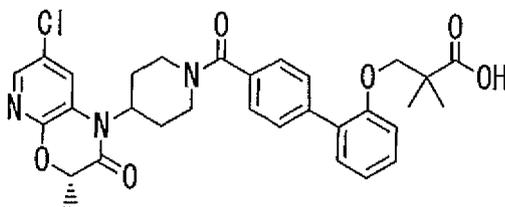
40 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 5-6, se usó el compuesto del Ejemplo 19-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(3'-cloro-4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il)oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,54-1,59 (m, 6H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,50-2,73 (m, 2H), 2,56 (dd, 1H, J = 15,6, 5,4 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,86-2,99 (m, 1H), 3,13-3,29 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 0,5H), 4,75-4,90 (m, 1,5H), 5,00-5,12 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,27-7,64 (m, 6H), 7,92-7,97 (m, 1H).

**Ejemplo 20**

Ácido 3-[[4'-({4'-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 51]

5 **(Ejemplo 20-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-3, 1-4 y 1-5, se usó 4-yodobenzoato de bencilo (The Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(23), 7096-7098) en lugar del compuesto del Ejemplo 1-2, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)bifenil-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (s, 6H), 1,30 (s, 9H), 3,93 (s, 2H), 6,93-7,07 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 8,07-8,14 (m, 2H).

**(Ejemplo 20-2)**

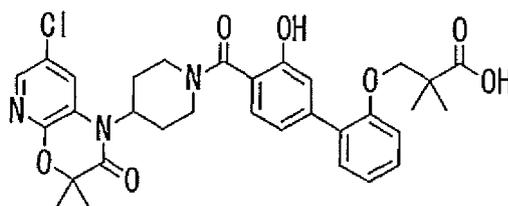
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4 y 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, y se usó el compuesto del Ejemplo 20-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido 3-[[4'-({4'-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)bifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (s, 6H), 1,58 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,62-1,99 (m a, 2H), 2,40-3,26 (m a, 5H), 3,78-5,07 (m a, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,68 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,49 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

**Ejemplo 21**

20 Ácido 3-[[4'-({4'-[(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-hidroxibifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 52]

**(Ejemplo 21-1)**

25 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 15-2, 1-4 y 1-5, se usó 2-(benciloxi)-4-bromobenzoato de bencilo (European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 39(1), 11-26) en lugar del compuesto del Ejemplo 15-1, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-hidroxibifenil-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 3,93 (s, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

**(Ejemplo 21-2)**

30 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4 y 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo 21-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido 3-[[4'-({4'-[(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-3'-hidroxibifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico.

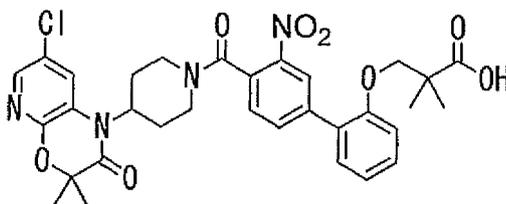
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (s, 6H), 1,56 (s, 6H), 1,82-1,90 (m a, 2H), 2,64-2,76 (m a, 2H), 3,00-3,11 (m a, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,35-4,46 (m a, 1H), 4,54-4,66 (m a, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,26-7,37 (m a, 3H), 7,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

35

**Ejemplo 22**

Ácido 3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-nitrobifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico

[Fórmula Química 53]

5 **(Ejemplo 22-1)**

A una solución en metanol (50 ml) de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,54 g) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió agua (20 ml). En refrigeración con hielo, se añadieron una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (2,0 ml) y una solución saturada de carbonato ácido sódico, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (619 mg).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,95 (s, 3H), 7,69 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

15 **(Ejemplo 22-2)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 15-2, 1-4 y 19-4, se usó el compuesto del Ejemplo 22-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 15-1, proporcionando ácido 2'-(3-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)-3-nitrobifenil-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 4,01 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H, J = 8,3, 1,0 Hz), 7,11 (ddd, 1H, J = 7,3, 7,3, 1,0 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 7,3, 2,0 Hz), 7,44 (ddd, 1H, J = 8,3, 7,3, 2,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 22-3)**

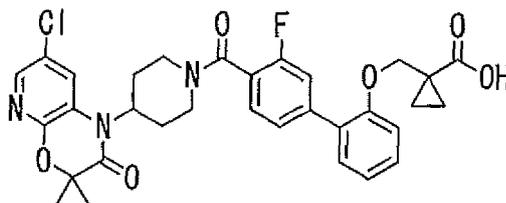
De acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 13-4 y el Ejemplo 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo 22-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido 3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-nitrobifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (s, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,57-1,72 (m a, 1H), 1,74-1,99 (m a, 1H), 2,27-2,80 (m a, 2H), 2,80-3,02 (m a, 1H), 3,03-3,32 (m a, 1H), 3,48-3,70 (m a, 1H), 3,96 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,00-5,10 (m a, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,29-7,83 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H).

30 **Ejemplo 23**

Ácido 1-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]metil]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula Química 54]



**(Ejemplo 23-1)**

A una solución en etanol (93 ml) de ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (9,31 g) se le añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 horas. Se retiró por destilación el etanol a presión reducida, y la solución acuosa restante se lavó con diclorometano. En refrigeración con hielo, a la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (6,38 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 2H), 4,24 (c, 2H, J = 7,0 Hz).

**(Ejemplo 23-2)**

A temperatura ambiente protegido de la luz, a N,N'-diisopropilcarbodiimida (99,75 g) se le añadió cloruro de cobre (I) (1,57 g), y después se añadió gota a gota terc-butanol (83 ml) durante 20 minutos seguido de agitación durante 4 días. El sobrenadante (12,7 ml) se añadió a una solución en diclorometano (40 ml) de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (6,37 g) y se calentó a reflujo durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió hexano (50 ml), y el precipitado se retiró por filtración. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, al residuo se le añadió una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Después de añadir hexano al residuo resultante, el precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (15 ml) y se lavó con diclorometano. A la fase acuosa se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para convertirla en ácida, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (1,80 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (s, 9H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H).

**(Ejemplo 23-3)**

En refrigeración con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (1,79 g) y trietilamina (1,48 ml) se le añadió gota a gota clorocarbonato de isobutilo (1,37 ml) seguido de agitación durante 1 hora. En refrigeración con hielo, el sobrenadante se añadió gota a gota a una solución de disolvente mixto de borohidruro sódico (1,09 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml), y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de carbonato ácido sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,28 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,75-1,21 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 2,66 (s a, 1H), 3,56 (s a, 2H).

**(Ejemplo 23-4)**

De acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5-2 y Ejemplo 1-5, se usó el compuesto del Ejemplo 23-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-1, proporcionando ácido 2'-[[1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]metoxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81-0,87 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 4,10 (s, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 2H), 8,00 (t, 1H, J = 7,2 Hz).

**(Ejemplo 23-5)**

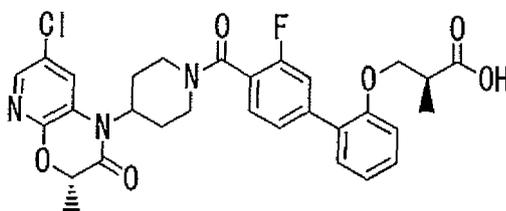
De acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 13-4 y el Ejemplo 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo 23-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido 1-[[[4'-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]metil]ciclopropanocarboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92-0,98 (m, 2H), 1,29-1,35 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,49-2,68 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,34-4,72 (m a, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,92-5,05 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,28-7,46 (m, 6H), 7,90 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 24**

Ácido (2S)-3-[[4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 55]

5 **(Ejemplo 24-1)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13-4, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, y se usó el compuesto del Ejemplo 11-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando (3S)-1-{1-[(2'-{[(2S)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}-7-cloro-3-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94-0,97 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,61 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,47-2,62 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,05-3,22 (m a, 1H), 3,55-3,68 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,33-4,66 (m a, 1H), 4,72 (c, 1H, J = 6,7 Hz), 4,99-5,03 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 12H), 7,58-7,61 (m, 4H), 7,90-7,92 (s a, 1H).

**(Ejemplo 24-2)**

15 A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de (3S)-1-{1-[(2'-{[(2S)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}-7-cloro-3-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (1,52 g) se le añadieron a temperatura ambiente ácido acético (0,22 ml) y una solución en tetrahidrofurano (1 M, 3,76 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando (3S)-7-cloro-1-{1-[(3-fluoro-2'-{[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}bifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}-3-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (920 mg).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96-0,98 (m, 3H), 1,61 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,16-3,27 (m a, 1H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,32-4,63 (m a, 1H), 4,72 (c, 1H, J = 6,7 Hz), 4,99-5,05 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,27-7,47 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 24-3)**

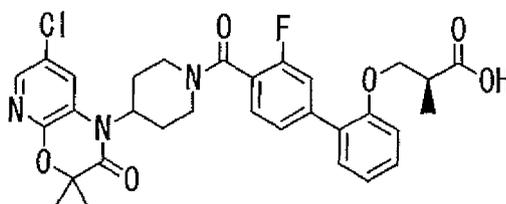
A una solución en disolvente mixto de (3S)-7-cloro-1-{1-[(3-fluoro-2'-{[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}bifenil-4-il]carbonil]piperidin-4-il}-3-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (920 mg) en acetonitrilo (10 ml) y una solución convencional con pH de fosfato neutro (pH 6,86) (8 ml) se le añadieron a temperatura ambiente el radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi (25,3 mg), clorito sódico al 79 % (371 mg) y una solución acuosa al 5 % de hipoclorito sódico (0,041 ml). Después de agitar la solución de reacción a 50 °C durante una noche, se añadieron el radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi (25,3 mg) y una solución acuosa al 5 % de hipoclorito sódico (0,041 ml), y se agitó adicionalmente durante 4 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente, y se añadieron una solución acuosa de sulfito sódico y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido (2S)-3-[[4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico (701 mg).

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,61 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,52-2,67 (m a, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,94-3,32 (m a, 2H), 3,83-3,85 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,71 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 4,99-5,03 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,25-7,46 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 25**

Ácido (2S)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 56]

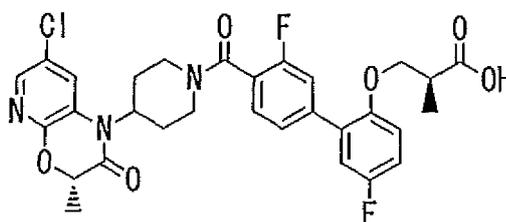


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 4, proporcionando ácido (2S)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,71-1,73 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,12-3,28 (m a, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,30-4,66 (m a, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,26-7,47 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).
- 10

**Ejemplo 26**

Ácido (2S)-3-[[4'-[4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-3',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 57]

**(Ejemplo 26-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 11-1, 11-2 y 11-3, se usó el compuesto del Ejemplo 13-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 2'-[[2S)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2-metilpropil]oxi]-3,5'-difluorobifenil-4-carboxílico.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (s, 9H), 2,08-2,14 (m, 1H), 3,55 (dd, 2H, J = 10,0, 6,6 Hz), 3,62 (dd, 2H, J = 10,0, 4,7 Hz), 3,91 (dd, 2H, J = 8,6, 5,5 Hz), 4,00 (dd, 2H, J = 8,6, 5,9 Hz), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 7H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 4H), 7,94 (t, 1H, J = 8,0 Hz).
- 20

**(Ejemplo 26-2)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el compuesto del Ejemplo 26-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 11-3, proporcionando ácido (2S)-3-[[4'-[4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-3',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico.

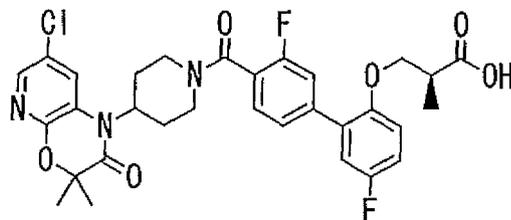
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,61 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,16-3,28 (m a, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,25-4,67 (m a, 1H), 4,72 (c, 1H, J = 6,7 Hz), 4,98-5,02 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 4H), 7,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz).
- 25

30

**Ejemplo 27**

Ácido (2S)-3-[(4'-{[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 58]

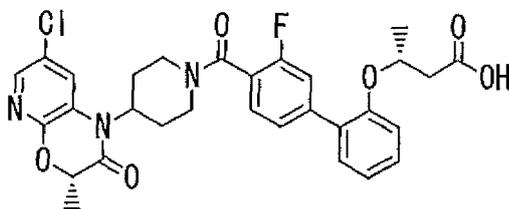


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 4, y se usó el compuesto del Ejemplo 26-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 11-3, proporcionando ácido (2S)-3-[(4'-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]-2-metilpropanoico.
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,17-3,27 (m a, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 4,18-4,80 (m a, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,29-7,45 (m, 4H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 28**

Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 59]

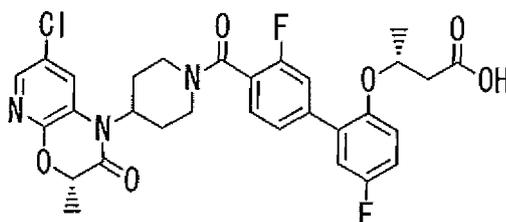


- 15 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el compuesto del Ejemplo 5-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 11-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.
- 20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,61 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 3H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 4,26-4,80 (m a, 1H), 4,70-4,80 (m, 2H), 4,99-5,03 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,91-7,93 (m, 1H).

**Ejemplo 29**

- 25 Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil}-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 60]



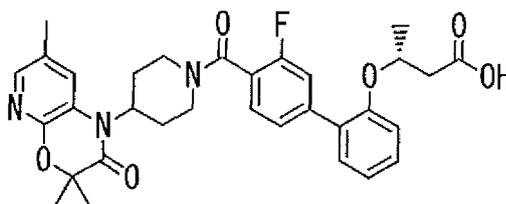
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el compuesto del Ejemplo 13-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 11-3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-([4-((3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il)carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,71-1,80 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,46-2,70 (m, 4H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,13-3,30 (m, 1H), 3,85-4,70 (m a, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,72 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 4,98-5,03 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 3H), 7,27-7,47 (m, 4H), 7,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo 30

Ácido (3R)-3-[[4'-([4-(3,3,7-Trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il)carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 61]



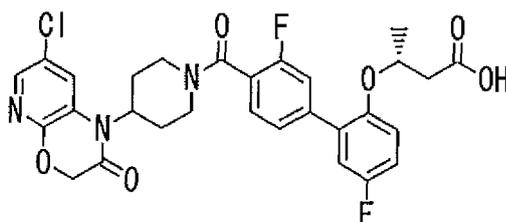
10 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 5 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, y se usó el compuesto del Ejemplo 5-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-([4-(3,3,7-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il)carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,51 (s, 6H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,88-1,91 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (dd, 1H, J = 15,6, 5,5 Hz), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,6, 7,0 Hz), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,34-4,88 (m a, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 6H), 7,78 (s, 1H).

### Ejemplo 31

20 Ácido (3R)-3-[[4'-([4-(7-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il)carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 62]



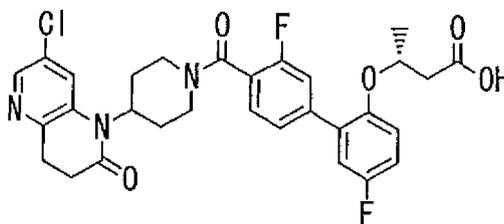
25 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 8 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-([4-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)]piperidin-1-il)carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,75-1,81 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,51 (dd, 1H, J = 16,0, 5,1 Hz), 2,56-2,72 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,17-3,30 (m a, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,31-4,69 (m a, 1H), 4,61-4,68 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 3H), 7,28-7,49 (m, 4H), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

**Ejemplo 32**

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 63]

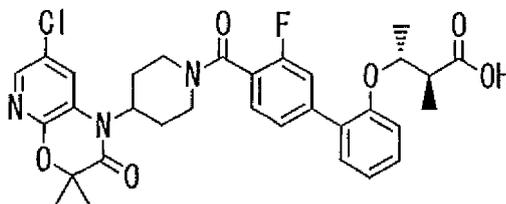


- 5 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 9 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,72-2,00 (m, 2H), 2,47-2,72 (m, 6H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,17-3,29 (m a, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,20-4,64 (m a, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H),  
 10 7,00-7,04 (m, 3H), 7,29-7,47 (m, 4H), 8,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

**Ejemplo 33**

Ácido (2S,3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilbutanoico

[Fórmula Química 64]

**15 (Ejemplo 33-1)**

- En refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilbutanoato de (1R,2R)-1-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo (Journal of the American Chemical Society, 1996, 118, 2527-2528) (579 mg) a una suspensión en tetrahidrofurano (15 ml) de hidruro de litio y aluminio (136 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 y media hora, se añadieron sulfato sódico decahidrato, acetato de etilo y agua, y se agitaron adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando (2R,3S)-2-metilbutan-1,3-diol (85,3 mg).  
 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,64-1,73 (m, 1H), 2,54-2,61 (s a, 1H), 2,61-2,69 (s a, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H).

**25 (Ejemplo 33-2)**

- De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-1, 5-2 y Ejemplo 5-3, se usó el compuesto del Ejemplo 33-1 en lugar de (S)-1,3-butanodiol, proporcionando ácido 2'-[[1(1R,2R)-3-[[terc-butil(difenil)siilil]oxi]-1,2-dimetilpropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico.  
 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,00 (s, 9H), 1,25 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,84-1,91 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 10H), 7,49-7,60 (m, 4H), 7,94 (t, 1H, J = 8,2 Hz).

**(Ejemplo 33-3)**

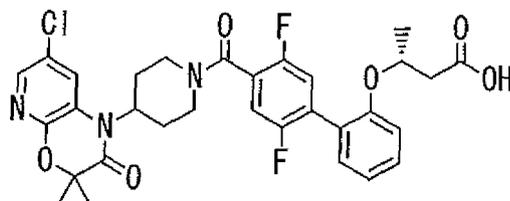
- De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y Ejemplo 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 33-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (2S,3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilbutanoico.  
 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 3H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,16-3,28 (m a, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,32-4,73 (m a, 1H),

4,68-4,73 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,25-7,43 (m, 6H), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

### Ejemplo 34

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-2',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 65]



5

#### (Ejemplo 34-1)

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-2, 1-3, 5-2 y 1-5, se usó ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico, proporcionando ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-2,5-difluorobifenil-4-carboxílico.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,99-7,14 (m, 3H), 7,23-7,45 (m, 8H), 7,55-7,74 (m, 5H).

#### (Ejemplo 34-2)

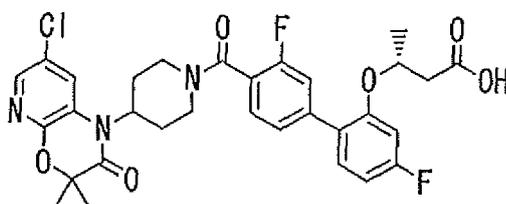
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 34-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-2',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,70-1,94 (m, 2H), 2,47-2,73 (m, 4H), 2,83-2,97 (m, 1H), 3,18-3,33 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 1H), 4,29-4,58 (m, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 4H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

### Ejemplo 35

20 Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',4'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 66]



#### (Ejemplo 35-1)

25 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-3, 5-2 y 1-5, se usó ácido 4-fluoro-2-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 2-hidroxifenilborónico, proporcionando ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (s, 9H), 1,28 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 4,65-4,79 (m, 1H), 6,74 (td, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 11,0, 2,3 Hz), 7,19-7,46 (m, 9H), 7,56-7,66 (m, 4H), 7,96 (t, 1H, J = 8,2 Hz).

#### (Ejemplo 35-2)

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 35-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3',4'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

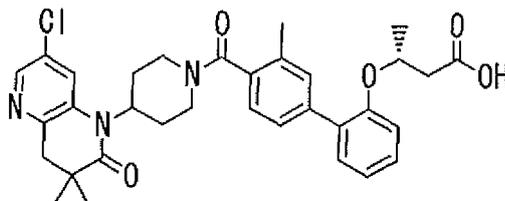
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,52-2,74

(m, 4H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,14-3,33 (m, 1H), 3,79-3,91 (m, 1H), 4,04-4,65 (m a, 1H), 4,69-4,84 (m, 1H), 4,96-5,05 (m, 1H), 6,71-6,83 (m, 2H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

### Ejemplo 36

5 Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 67]



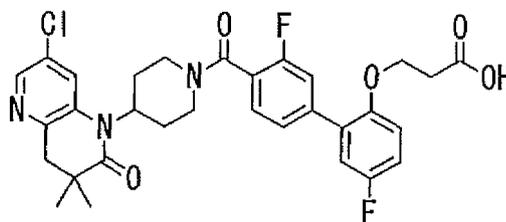
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4, 5-5 y el Ejemplo 24-3, se usó el Ejemplo 16-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,14 (s, 6H), 1,31 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 2,31 y 2,49 (s, total 3H), 2,48-2,69 (m, 4H), 2,83-2,89 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,22-4,42 (m a, 1H), 4,65-4,72 (m, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 6H), 8,19 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

### Ejemplo 37

15 Ácido 3-[(4'-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il)oxi]propanoico

[Fórmula Química 68]



#### (Ejemplo 37-1)

20 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 11-2 y 1-5, se usó 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano en lugar del compuesto del Ejemplo 11-1, y se usó el compuesto del Ejemplo 13-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 3,5'-difluoro-2'-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]bifenil-4-carboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40-1,85 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,51-4,54 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H, J = 8,4, 4,5 Hz), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 8,03 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

#### (Ejemplo 37-2)

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-4, se usó el compuesto del Ejemplo 37-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando 7-cloro-1-[1-((3,5'-difluoro-2'-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]bifenil-4-il)carbonil)piperidin-4-il]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (s, 6H), 1,41-1,88 (m, 8H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,49-2,67 (m a, 2H), 2,79-2,92 (m a, 1H), 2,91 (s, 2H), 3,13-3,26 (m a, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,68-3,86 (m, 3H), 4,05 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,18-4,63 (m, 2H), 4,93-5,02 (m a, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,6, 4,3 Hz), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 4H), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 37-3)

A una solución en metanol (10 ml) de 7-cloro-1-[1-((3,5'-difluoro-2'-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]bifenil-4-il)carbonil)piperidin-4-il]-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (300 mg) se le añadió a temperatura ambiente

ácido p-toluenosulfónico monohidrato (8,7 mg) seguido de agitación durante 4 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, se añadieron una solución saturada de carbonato ácido sódico y diclorometano, y la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 7-cloro-1-(1-([3,5'-difluoro-2'-(3-hidroxipropoxi)bifenil-4-il]carbonil)piperidin-4-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (231 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (s, 6H), 1,64-1,73 (m a, 1H), 1,79-1,88 (m a, 1H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,50-2,67 (m a, 2H), 2,79-2,94 (m a, 1H), 2,90 (s, 2H), 3,11-3,27 (m a, 1H), 3,70 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,74-3,83 (m a, 1H), 4,07 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,17-4,64 (m a, 1H), 4,92-5,02 (m a, 1H), 6,94 (dd, 1H, J = 9,8, 4,7 Hz), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 3H), 7,40-7,50 (m a, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 37-4)

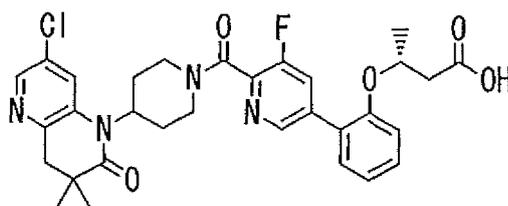
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 37-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 24-2, proporcionando ácido 3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3', 5-difluorobifenil-2-il) oxil] propanoico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,58-2,72 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,86-2,96 (m a, 1H), 2,95 (s, 2H), 3,15-3,32 (m a, 1H), 3,46-4,62 (m a, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,95-5,04 (m a, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,26-7,51 (m, 4H), 8,22 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

#### Ejemplo 38

Ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico

[Fórmula Química 69]



#### (Ejemplo 38-1)

A temperatura ambiente, a una solución en tetrahydrofurano (60 ml) de 5-bromo-3-nitropiridin-2-carbonitrilo (6,00 g) se le añadió una solución en tetrahydrofurano (1 M, 52,8 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo. A una solución en disolvente mixto de éste en 1,2-dimetoxietano (120 ml) y agua (30 ml) se le añadieron ácido 2-hidroxifenilborónico (4,37 g), carbonato sódico (8,39 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,52 g) seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente, se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 3-fluoro-5-(2-hidroxifenil)piridin-2-carbonitrilo (2,73 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,12 (s a, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H, J = 11,2, 1,6 Hz), 8,77 (t, 1H, J = 1,6 Hz).

#### (Ejemplo 38-2)

En refrigeración con hielo, a una solución acuosa (40 ml) de 3-fluoro-5-(2-hidroxifenil)piridin-2-carbonitrilo (2,73 g) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (40 ml) seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 4 horas. En refrigeración con hielo, a la solución de reacción se le añadió gota a gota hielo-agua, y el precipitado se recogió por filtración y se secó. A esta solución en metanol (60 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en hexano/acetato de etilo, proporcionando 3-fluoro-5-(2-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo (2,80 g).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,01 (s, 3H), 5,74 (s a, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, J = 11,2, 1,6 Hz), 8,75 (t, 1H, J = 1,6 Hz).

**(Ejemplo 38-3)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-2, se usó el compuesto del Ejemplo 38-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando 5-(2-(((1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (s, 9H), 1,27 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,71-1,79 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,78-4,86 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 6H), 7,54-7,56 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 3H), 8,67 (t, 1H, J = 1,6 Hz).

**(Ejemplo 38-4)**

- 10 A una solución en tetrahidrofurano (96 ml) de 5-(2-(((1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (4,79 g) se le añadió a temperatura ambiente una solución acuosa (48 ml) de hidróxido de litio monohidrato (192 mg) seguido de agitación durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N para su neutralización seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido 5-(2-(((1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi)fenil)-3-fluoropiridin-2-carboxílico (3,27 g).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (s, 9H), 1,29 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 6H), 7,52-7,71 (m, 5H), 8,51 (s, 1H).

**(Ejemplo 38-5)**

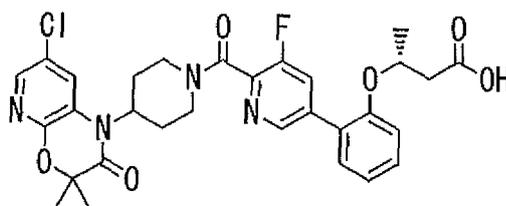
- 20 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 38-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,38 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,84-1,88 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 3H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 4,96-4,99 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,68 (ddd, 1H, J = 10,2, 2,7, 1,6 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

**Ejemplo 39**

Ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico

[Fórmula Química 70]



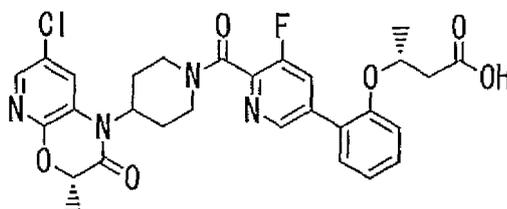
- 30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico.

- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 4H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,80-4,89 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,68 (ddd, 1H, J = 10,2, 3,1, 1,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,56-8,57 (m, 1H).

**Ejemplo 40**

Ácido (3R)-3-{2-[6-({4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]fenoxi]butanoico

[Fórmula Química 71]

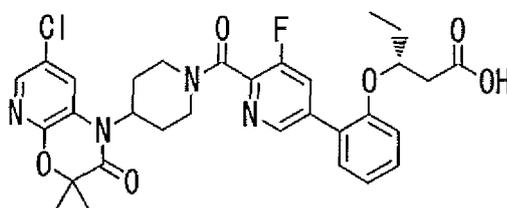


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (3R)-3-(2-[6-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]fenoxi]butanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 4H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 2,0, 1,6 Hz), 7,68 (ddd, 1H, J = 10,2, 2,7, 1,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,0, 1,6 Hz), 8,55-8,57 (m, 1H).

**Ejemplo 41**

Ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]fenoxi]pentanoico

[Fórmula Química 72]



- 15 (Ejemplo 41-1)
- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-2, se usó el compuesto del Ejemplo 38-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, y se usó (3S)-1-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]pentano-3-ol (Tetrahedron Letters, 2006, 47(7), 1213-1215) en lugar del compuesto del Ejemplo 5-1, proporcionando 5-(2-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-etilpropil]oxi]fenil]-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo.
- <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,04 (s, 9H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,74-1,91 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,62-4,67 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,25-7,43 (m, 8H), 7,54-7,66 (m, 5H), 8,67-8,68 (m, 1H).

**(Ejemplo 41-2)**

- 25 A una solución en tetrahidrofurano (7,0 ml) de 5-(2-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-etilpropil]oxi]fenil]-3-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo (440 mg) se le añadió a temperatura ambiente una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,69 ml) seguido de agitación durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 5-(2-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-etilpropil]oxi]fenil]-3-fluoropiridin-2-carboxílico (429 mg).
- <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,04 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 2H), 4,62-4,68 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,26-7,44 (m, 8H), 7,55-7,62 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H, J = 10,9, 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, J = 1,6, 1,2 Hz).

**(Ejemplo 41-3)**

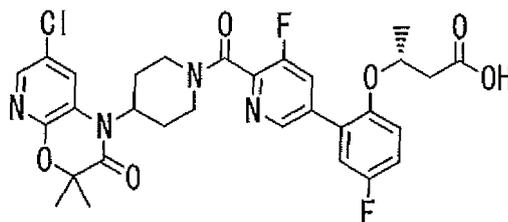
- 35 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 41-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, proporcionando ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]fenoxi]pentanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,55-2,96 (m, 5H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,66-4,73 (m, 1H), 4,99-5,02 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 10,2, 1,2 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,57 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 42

Ácido (3R)-3-[2-(6-([4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico

[Fórmula Química 73]



#### (Ejemplo 42-1)

- 10 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 38-1 y 38-2, se usó ácido 5-fluoro-2-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 2-hidroxifenilborónico, proporcionando 3-fluoro-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo.  
 $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,05 (s, 3H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,4, 4,4 Hz), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H, J = 11,2, 1,6 Hz), 8,80 (s, 1H).

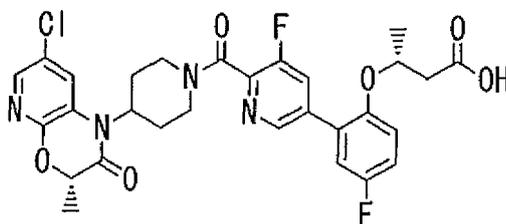
#### (Ejemplo 42-2)

- 15 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-2, 41-2, 13-4, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 42-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido (3R)-3-[2-(6-([4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico.  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,51-2,73 (m, 4H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,68-4,77 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 7,03-7,12 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,68 (ddd, 1H, J = 10,2, 2,7, 1,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,55-8,56 (m, 1H).

### Ejemplo 43

Ácido (3R)-3-{2-[6-({4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]-4-fluorofenoxi}butanoico

[Fórmula Química 74]

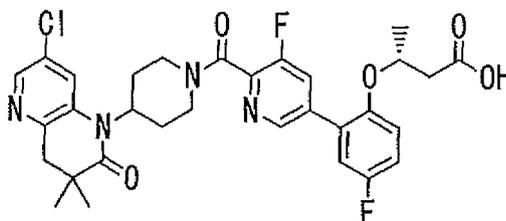


- 25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42, se usó el compuesto del Ejemplo 4 en lugar del compuesto del Ejemplo 3, proporcionando ácido (3R)-3-{2-[6-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil)-5-fluoropiridin-3-il]-4-fluorofenoxi}butanoico.  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,51-2,71 (m, 4H), 2,91-2,94 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,77-3,80 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 1H), 4,70-4,72 (m, 2H), 4,97-5,01 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J = 3,5, 2,0 Hz), 7,68 (dt, 1H, J = 10,2, 1,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 2,0, 1,2 Hz), 8,55-8,56 (m, 1H).

**Ejemplo 44**

Ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico

[Fórmula Química 75]

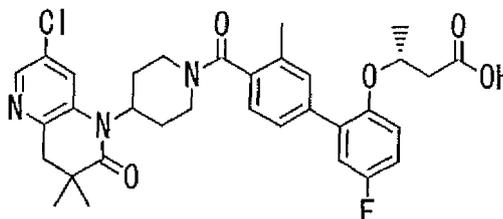


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 42, se usó el compuesto del Ejemplo 10 en lugar del compuesto del Ejemplo 3, proporcionando ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 2,50-2,71 (m, 4H), 2,89-2,96 (m, 3H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,77-3,80 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,56 (s, 1H).

**Ejemplo 45**

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 76]



- 15
- (Ejemplo 45-1)**
- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-2, se usó el compuesto del Ejemplo 17-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando 2'-[[[(1R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-1-metilpropil]oxi]-5'-fluoro-3-metilbifenil-4-carboxilato de bencilo.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (s, 9H), 1,18 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,54-4,61 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,96-7,04 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 11H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 4H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 45-2)**

- 25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-5, se usó el compuesto del Ejemplo 45-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-4, proporcionando 5'-fluoro-2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-3-metilbifenil-4-carboxilato de bencilo.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,74-1,88 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,63-3,74 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,33-7,48 (m, 7H), 8,00 (dd, 1H, J = 6,6, 2,0 Hz).

**(Ejemplo 45-3)**

- 30 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1-5, se usó el compuesto del Ejemplo 45-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-4, proporcionando ácido 5'-fluoro-2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-3-metilbifenil-4-carboxílico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 45-4)**

A una solución en disolvente mixto de metanol-tetrahidrofurano (1:1) (20,0 ml) de ácido 5'-fluoro-2'-{[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}-3-metilbifenil-4-carboxílico (637 mg) y trifluoroacetato de 7-cloro-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Ejemplo de Referencia 10) (876 mg) se le añadieron a temperatura ambiente N-metilmorfolina (0,660 ml) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (940 mg) seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 7-cloro-1-{1-[(5'-fluoro-2'-{[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}-3-metilbifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (820 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (s, 6H), 1,21 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,53-1,71(m, 1H), 1,77-1,89 (m, 3H), 2,34-2,69 (m a, 5H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 3H), 4,24-4,44 (m, 2H), 4,47-4,99 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 4H), 8,19 (s, 1H).

**(Ejemplo 45-5)**

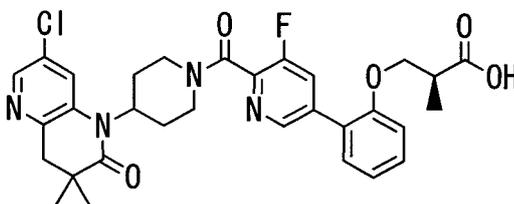
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 45-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 24-2, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (s, 6H), 1,24 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,31 y 2,49 (s, total 3H), 2,22-2,73 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 3,07-3,19 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 1H), 4,21-4,44 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,97-5,08 (m, 1H), 6,94-7,06 (m, 3H), 7,12-7,41 (m, 4H), 8,20 (s, 1H).

**Ejemplo 46**

Ácido (2S)-3-[2-(6-{[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil}-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 77]

**(Ejemplo 46-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 11-2, 5-5 y 41-2, se usó el compuesto del Ejemplo 38-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 3-fluoro-5-(2-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi)fenil)piridin-2-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,00 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 2,10-2,17 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 8,64 (s, 1H).

**(Ejemplo 46-2)**

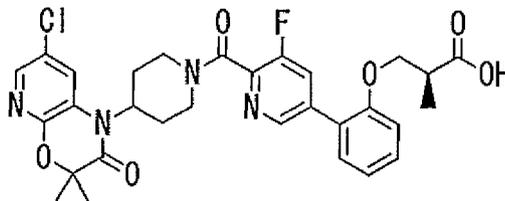
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 45-4 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 46-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 45-3, proporcionando ácido (2S)-3-[2-(6-{[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil}-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,22 y 1,23 (d, total 3H, J = 7,0 Hz), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 1H), 2,58-2,90 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,68 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,58 (s, 1H).

**Ejemplo 47**

Ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 78]

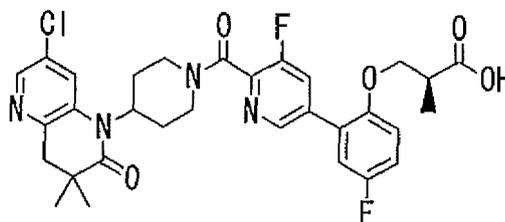


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 y 1,23 (d, total 3H, J = 7,0 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,57-2,75 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 4,47-4,60 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 5,1, 2,3 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 10,2, 1,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,58 (s, 1H).

**Ejemplo 48**

Ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 79]



- 15
- (Ejemplo 48-1)**
- De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 11-2, 5-5 y 41-2, se usó el compuesto del Ejemplo 42-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, proporcionando ácido 3-fluoro-5-(5-fluoro-2-((2R)-3-hidroxi-2-metilpropil)oxi)fenil)piridin-2-carboxílico.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,89-1,97 (m, 1H), 3,31-3,32 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H, J = 9,0, 5,9 Hz), 3,97 (dd, 1H, J = 9,4, 5,5 Hz), 4,58 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 9,4, 4,7 Hz), 7,29 (ddd, 1H, J = 9,0, 8,2, 3,1 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 9,4, 3,1 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 11,7, 1,6 Hz), 8,71 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 13,61 (s a, 1H).

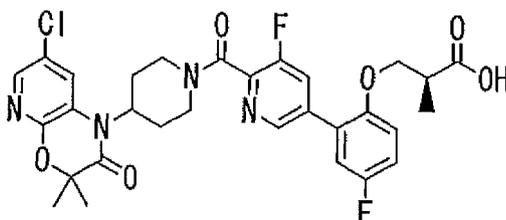
**(Ejemplo 48-2)**

- 25 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 45-4 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 48-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 45-3, proporcionando ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]-2-metilpropanoico.
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,20 y 1,22 (d, total 3H, J = 7,0 Hz), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,8, 4,5 Hz), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 9,8, 1,6 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,56 (s, 1H).

**Ejemplo 49**

Ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]-2-metilpropanoico

[Fórmula Química 80]

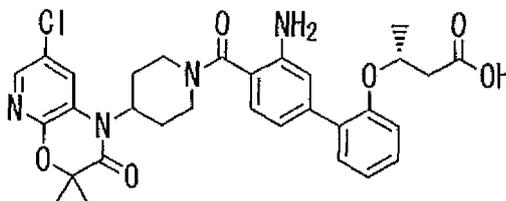


- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 48, se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]-2-metilpropanoico.
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 y 1,22 (d, total 3H, J = 7,0 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,77-3,81 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 2H), 4,49-4,58 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 9,0, 4,3 Hz), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,68 (dt, 1H, J = 10,2, 1,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,56 (s, 1H).
- 10

**Ejemplo 50**

Ácido (3R)-3-[(3'-Amino-4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 81]



- 15
- (Ejemplo 50-1)**
- De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 15-2, 5-2 y 5-5, se usó el compuesto del Ejemplo 22-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 15-1, proporcionando 2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-3-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,79-1,97 (m, 2H), 3,74 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,65-4,73 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).

**(Ejemplo 50-2)**

- A una solución en tetrahidrofurano (20,0 ml) de 2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-3-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (793 mg) se le añadió a temperatura ambiente trimetilsilanolato potásico (982 mg) seguido de agitación durante 7 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, proporcionando ácido 2'-[[[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]-3-nitrobifenil-4-carboxílico (761 mg).
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,85-2,01 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,66-4,73 (m, 1H), 4,89 (s a, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 1,6 Hz).
- 30

**(Ejemplo 50-3)**

- De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 45-4 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 50-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 45-3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-nitrobifenil-2-il)oxi]butanoico.
- 35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33-1,44 (m, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,61-1,78 (m, 1H), 1,82-2,03 (m, 1H), 2,06-2,82 (m,

4H), 2,89-3,06 (m, 1H), 3,11-3,39 (m, 1H), 3,61-3,79 (m, 1H), 4,78-4,90 (m, 1H), 4,92-5,18 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 4H), 7,80-7,88 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

#### (Ejemplo 50-4)

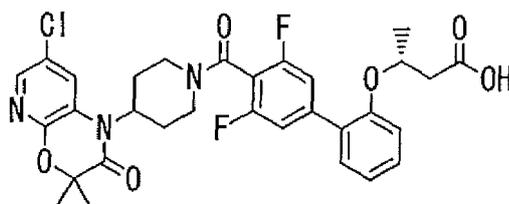
5 A una solución acuosa al 80 % en etanol (7,50 ml) de ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]3'-nitrobifenil-2-il)oxi]butanoico (132 mg) se le añadieron a temperatura ambiente cloruro de amonio (11,3 mg) y polvo de hierro (59,0 mg) seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando ácido (3R)-3-[(3'-amino-4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il)oxi]butanoico (40,5 mg).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,00-2,70 (m, 7H), 2,90-3,10 (m, 2H), 4,41-4,52 (m, 2H), 4,64-4,74 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

#### 15 Ejemplo 51

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 82]



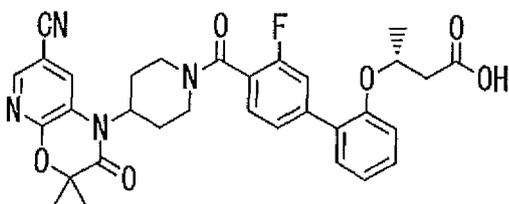
20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34, se usó ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico en lugar de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,356 y 1,359 (d, total 3H, J = 5,6 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 3H), 2,74 (dd, 1H, J = 15,6, 7,4 Hz), 2,85-2,98 (m, 1H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,55-4,69 (m, 1H), 4,75-4,87 (m, 1H), 4,98-5,08 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 4H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### Ejemplo 52

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 83]



#### 30 (Ejemplo 52-1)

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3, se usó 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol en lugar de 2,5-dicloropiridin-3-ol, proporcionando 4-(7-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 1,69-1,71 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 4,21-4,43 (m a, 3H), 7,47 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 52-2)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3-5, se usó el compuesto del Ejemplo 52-1 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, proporcionando trifluoroacetato de 7-bromo-3,3-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ: 1,54 (s, 6H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,88-2,99 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (m a, 1H), 9,25 (m a, 1H).

**(Ejemplo 52-3)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 13-4 y 5-5, se usó el compuesto del Ejemplo 5-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 13-3, y se usó el compuesto del Ejemplo 52-2 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3, proporcionando 7-bromo-1-{1-[(3-fluoro-2'-[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]bifenil]-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3,3-dimetil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 3H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,39-4,66 (m a, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,43-7,53 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 52-4)**

A una solución en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) de 7-bromo-1-{1-[(3-fluoro-2'-[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]bifenil]-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3,3-dimetil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (135 mg) se le añadieron a temperatura ambiente 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (239 mg), polvo de cinc (1,7 mg), cianuro de cinc (15,5 mg) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (19,8 mg), seguido de agitación a 130 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-{1-[(3-fluoro-2'-[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi]bifenil]-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-carbonitrilo (111 mg).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 y 1,30 (d, total 3H, J = 6,3 Hz), 1,58 (s, 6H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,67-3,72 (m a, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,41-4,66 (m a, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,27-7,49 (m, 5H), 7,64 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 52-5)**

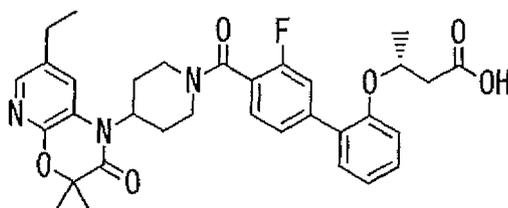
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 52-4 en lugar del compuesto del Ejemplo 24-2, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 y 1,34 (d, total 3H, J = 6,2 Hz), 1,57-1,58 (m, 6H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,87-1,95 (m a, 1H), 2,53-2,76 (m, 4H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,17-3,31 (m a, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,30-4,71 (m a, 1H), 4,75-4,87 (m, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,27-7,45 (m, 5H), 7,66-7,71 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 53**

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-Etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 84]

**(Ejemplo 53-1)**

40 A temperatura ambiente, a una solución en 1,4-dioxano (10,0 ml) de 4-(7-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 52-1) (150 mg) se le añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (69,5 mg), y después se añadió gota a gota una solución en hexano (1 M, 0,681 ml) de dietil cinc seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-

b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84,8 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,49 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,63 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 2,78-2,85 (m, 2H), 4,23-4,34 (m a, 2H), 4,42-4,50 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

#### 5 (Ejemplo 53-2)

A temperatura ambiente, a una solución en diclorometano (1,5 ml) de 4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (71,4 mg) se le añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml) seguido de agitación durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió tolueno y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron diclorometano (2,0 ml), ácido 2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxílico (Ejemplo 5-3) (99,5 mg), diisopropiletilamina (0,096 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (83,5 mg) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-{1-[(2'-{[(1R)-3-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-metilpropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-7-etil-3,3-dimetil-1H-pirido[2,3-

b][1,4]oxazin-2(3H)-ona (41,7 mg).  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03 (s, 9H), 1,25-1,29 (m, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 4H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,65-3,81 (m, 4H), 4,71-4,81 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,22-7,43 (m, 12H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 53-3)

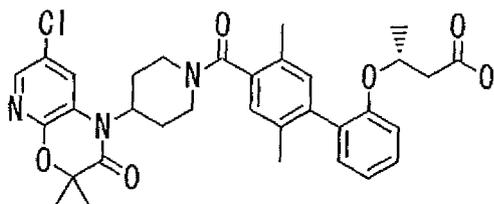
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 53-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-4, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,52 (s, 6H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,66 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 2,48-2,79 (m, 4H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,76-4,86 (m, 1H), 4,86-4,95 (m, 1H), 5,09-5,62 (m a, 1H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,23-7,46 (m, 6H), 7,81 (d, 1H, J = 1,6 Hz).

#### Ejemplo 54

Ácido (3R)-3-[(4'-{[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-2',5'-dimetilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 85]



#### (Ejemplo 54-1)

En refrigeración con hielo, a una solución en diclorometano (27,0 ml) de ácido 2,5-dimetil-4-metoxibenzoico (1,65 g) se le añadió gota a gota una solución en diclorometano (1 M, 27,0 ml) de tribromuro de boro durante 15 minutos, seguido de agitación durante 6 horas, que después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió metanol (1,82 ml) seguido de agitación durante 1 hora, y después se añadieron acetato de etilo y agua, y la solución se separó. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, la fase orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano y hexano, y el precipitado se recogió por filtración. A una solución en metanol (5,0 ml) de este precipitado (500 mg) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,66 ml). La solución de reacción se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. A una solución en diclorometano (5,0 ml) de 2,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de metilo (441 mg) que se había purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice a partir del residuo resultante se le añadieron en refrigeración con hielo piridina (0,238 ml) y anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (0,453 ml) seguido de agitación durante 6 horas, que después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2,5-dimetil-4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]benzoato de metilo (692 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,37 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).

**(Ejemplo 54-2)**

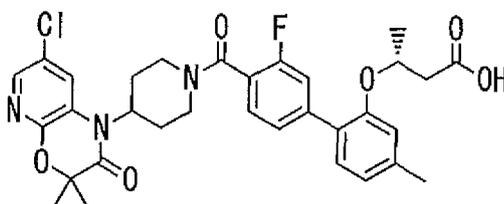
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1-3, 5-2, 5-5, 19-4, 45-4 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 54-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-2, y se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-2',5'-dimetilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,35 (m a, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,27 y 2,45 (s, total 3H), 2,35-2,70 (m, 4H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,12-3,22 (m a, 1H), 3,43-4,77 (m a, 3H), 5,03-5,12 (m a, 1H), 7,01-7,14(m, 5H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

**10 Ejemplo 55**

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluoro-4-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 86]



**(Ejemplo 55-1)**

15 A temperatura ambiente, a una solución en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) de sulfonato de 2-metoxi-4-metilfeniltrifluorometano (Tetrahedron Letters, 2002, 43(39), 7077-7078) (2,70 g) se le añadieron ácido 4-carboxi-3-fluorofenilborónico (1,84 g), carbonato potásico (4,15 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,16 g) seguido de agitación a 100 °C durante 10 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron metanol (40,0 ml) y acetato de etilo (4,0 ml). En refrigeración con hielo, se añadió gota a gota una solución en hexano (2 M, 20,7 ml) de trimetilsilildiazometano y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción que se había diluido con acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 3-fluoro-2'-metoxi-4'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (1,73 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H, J = 7,8, 0,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,94 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 55-2)**

30 En refrigeración con hielo, a una solución en diclorometano (10,0 ml) de 3-fluoro-2'-metoxi-4'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (910 mg) se le añadió una solución en diclorometano (1 M, 9,95 ml) de tribromuro de boro seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron metanol (30,0 ml) y acetato de etilo (3,0 ml). En refrigeración con hielo, se añadió una solución en hexano (2 M, 8,30 ml) de trimetilsilildiazometano y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 3-fluoro-2'-hidroxi-4'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (137 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,35 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 11,7, 1,6 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,4 Hz).

**40 (Ejemplo 55-3)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 5-2, 5-5, 41-2, 45-4 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 55-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 1-3, y se usó el compuesto del Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 10, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluoro-4-metilbifenil-2-il)oxi]butanoico.

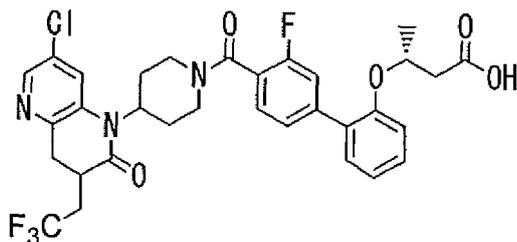
45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,53 (s, 6H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,52 (dd, 1H, J = 15,6, 5,5 Hz), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,6, 7,0 Hz), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,17-3,25

(m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,31-4,68 (m a, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo 56

5 Ácido (3R)-3-{{4'-({4-[7-Cloro-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}butanoico

[Fórmula Química 87]



#### (Ejemplo 56-1)

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 10-1, se usó 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano en lugar de yoduro de metilo, proporcionando 4-[7-cloro-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,76-1,79 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 2,75-3,12 (m, 5H), 3,32 (dd, 1H, J = 15,3, 4,7 Hz), 4,30-4,36 (m, 3H), 7,38 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 56-2)

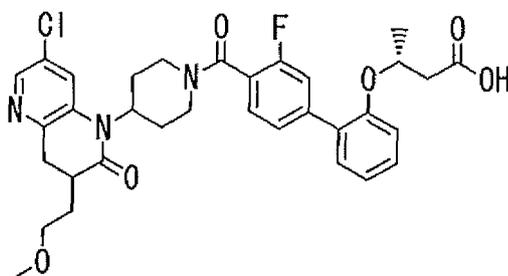
15 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 53-2, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 56-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 53-1, proporcionando ácido (3R)-3-{{4'-({4-[7-cloro-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}butanoico.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,65-1,97 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,80-3,36 (m, 6H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,33-4,53 (m a, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,27-7,42 (m, 6H), 8,22-8,23 (m, 1H).

### Ejemplo 57

Ácido (3R)-3-{{4'-({4-[7-Cloro-3-(2-metoxietil)-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}butanoico

[Fórmula Química 88]



#### (Ejemplo 57-1)

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 10-1, se usó 1-bromo-2-metoxietano en lugar de yoduro de metilo, proporcionando 4-[7-cloro-3-(2-metoxietil)-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,61-1,74 (m, 3H), 2,12 (dc, 1H, J = 14,5, 6,3 Hz), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,67-2,88 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H, J = 15,7, 5,1 Hz), 3,30 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,21-4,40 (m, 3H), 7,33 (d,

1H, J = 2,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 57-2)**

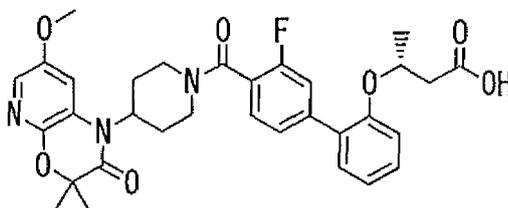
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 53-2, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 57-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 53-1, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-({4-[7-cloro-3-(2-metoxietil)-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,57-1,92 (m, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,48-2,64 (m, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,22-4,69 (m a, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,27-7,45 (m, 6H), 8,18 (s, 1H).

**Ejemplo 58**

10 Ácido (3R)-3-[(3'-Fluoro-4'-[4-(7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 89]



**(Ejemplo 58-1)**

15 A una suspensión en tolueno (5,6 ml) de 4-(7-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 52-1) (1,11 g), yoduro de cobre (24,0 mg), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (59,6 mg) y carbonato de cesio (1,23 g) se le añadió metanol (0,204 ml) seguido de agitación a 80 °C durante 21 horas. Después de llevar de nuevo la solución de reacción a la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-

20 metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (246 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,28-4,45 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

**(Ejemplo 58-2)**

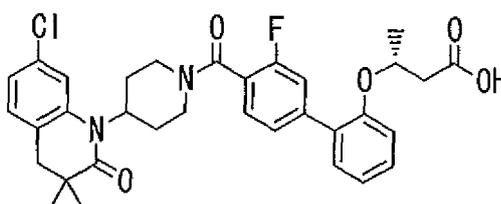
25 De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 53-2, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 58-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 53-1, proporcionando ácido (3R)-3-[(3'-fluoro-4'-[4-(7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il]oxi]butanoico.

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,72-1,75 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H, J = 15,6, 5,9 Hz), 2,53-2,66 (m a, 2H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,6, 6,8 Hz), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,47-4,69 (m a, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,98-5,00 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

**Ejemplo 59**

Ácido (3R)-3-[(4'-[4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 90]



**(Ejemplo 59-1)**

De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos de Referencia 9-2, 9-3, 10-1 y 10-2, se usó (2E)-3-(2-amino-4-clorofenil)acrilato de etilo (Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(10), 4104-4107) en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 9-1, proporcionando 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (s, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,65-1,68 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,73-2,85 (m a, 2H), 4,14-4,42 (m a, 2H), 4,28 (tt, 1H, J = 12,1, 3,9 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 59-2)**

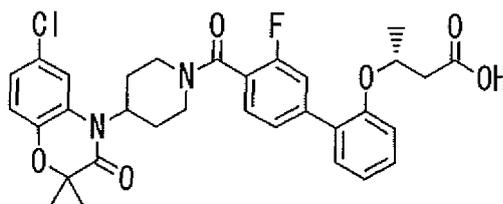
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 53-2, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 59-1 en lugar del compuesto del Ejemplo 53-1, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (s, 6H), 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,13-3,27 (m a, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,89-4,49 (m a, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 5H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,40-7,44 (m, 1H).

**Ejemplo 60**

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(6-Cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 91]

**(Ejemplo 60-1)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5-2, se usó 2-amino-4-clorofenol en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 5-1, y se usó ácido trifluoroacético en lugar de ácido acético, proporcionando 4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)amino]piperidin-2-carboxilato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,22-1,32 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,76-2,98 (m a, 2H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,39 (dd, 1H, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,52 (s, 1H).

**(Ejemplo 60-2)**

A una solución en N,N-dimetilformamida (23 ml) de 4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g) se le añadieron a temperatura ambiente carbonato de cesio (5,73 g) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (1,27 g) seguido de agitación a 140 °C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(6-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (s, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 4,18-4,39 (m a, 1H), 4,34 (tt, 1H, J = 12,3, 3,9 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

**(Ejemplo 60-3)**

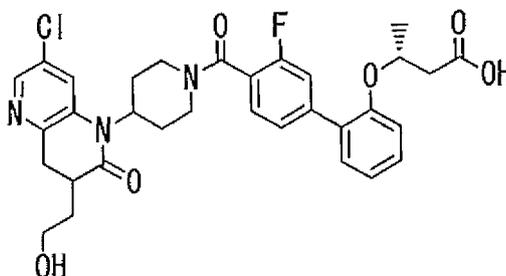
De acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 53-2, 5-5 y 24-3, se usó el compuesto del Ejemplo 60-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 53-1, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(6-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,44 (s, 6H), 1,71-1,74 (m, 1H), 1,88-1,90 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H, J = 15,6, 5,4 Hz), 2,63-2,76 (m, 3H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,13-3,28 (m a, 1H), 3,82-3,84 (m, 1H), 4,25-4,60 (m a, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,98-5,00 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,41-7,43 (m, 1H).

**Ejemplo 61**

Ácido (3R)-3-{{4'-({4-[7-Cloro-3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-3,4-dihidroxi-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il}oxi}butanoico

[Fórmula Química 92]

**5 (Ejemplo 61-1)**

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5-5, se usó el compuesto del Ejemplo 5-2 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-4, proporcionando 3-fluoro-2'-{[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}bifenil-4-carboxilato de bencilo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,78-1,93 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H, J = 7,8, 6,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,28-7,43 (m, 7H), 7,48 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,98 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

**(Ejemplo 61-2)**

A una solución en disolvente mixto de 3-fluoro-2'-{[(1R)-3-hidroxi-1-metilpropil]oxi}bifenil-4-carboxilato de bencilo (13,4 g) en acetonitrilo (252 ml) y una solución convencional de pH de fosfato neutro (pH 6,86) (198 ml) se le añadieron a temperatura ambiente un radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi (533 mg), clorito sódico al 79 % (7,83 g) y una solución acuosa al 5 % de hipoclorito sódico (2,0 ml). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 4,5 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de sulfito sódico y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución en tolueno (80 ml) del residuo resultante (11,0 g) se le añadió a temperatura ambiente un sobrenadante (34 ml) que contenía N,N'-diisopropilimidocarbamato de terc-butilo preparado en el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1-1 seguido de agitación a 60 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se vertió en hielo agua y después se filtró a través de Celite. Después de separar el filtrado, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2'-{[(1R)-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (12,8 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,39 (s, 9H), 2,38 (dd, 1H, J = 15,4, 5,9 Hz), 2,65 (dd, 1H, J = 15,4, 7,1 Hz), 4,81 (dc, 1H, J = 12,7, 6,3 Hz), 5,40 (s, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,30-7,41 (m, 7H), 7,48 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,96 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

**30 (Ejemplo 61-3)**

A una solución en etanol (80 ml) de 2'-{[(1R)-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxilato de bencilo (12,8 g) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,54 g) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido 2'-{[(1R)-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxílico (9,87 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,40 (s, 9H), 2,41 (dd, 1H, J = 15,6, 5,6 Hz), 2,67 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 4,84 (dc, 1H, J = 12,7, 5,9 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,35-7,40 (m, 4H), 8,04 (t, 1H, J = 8,3 Hz).

**(Ejemplo 61-4)**

A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de 4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de Referencia 9-3) (438 mg) se le añadió gota a gota a -20 °C una solución en hexano (1,0 M, 1,32 ml) de hexametildisilazida de litio durante 10 minutos. Después de agitar la solución de reacción durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de 1-(2-bromoetoximetil)-4-metoxibenceno (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(26), 6580-6595) (324 mg) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (315 mg). La solución de reacción se llevó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de

cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-[7-cloro-3-{2-[(4-metoxibencil)oxi]etil}-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (189 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 3H), 2,15 (td, 1H, J = 13,4, 6,9 Hz), 2,31-2,47 (m, 2H), 2,67-2,89 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H, J = 15,3, 11,0 Hz), 3,14 (dd, 1H, J = 15,3, 5,1 Hz), 3,57 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,14-4,41 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 61-5)

A una solución en diclorometano (1 ml) de 4-[7-cloro-3-{2-[(4-metoxibencil)oxi]etil}-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (29,2 mg) se le añadió a -78 °C una solución en diclorometano (0,5 ml) de trimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico (35,2 mg). La solución de reacción se elevó a 0 °C y se agitó durante 1 hora, y después se añadieron secuencialmente metanol, agua y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml) seguido de la adición de ácido 2'-{[(1R)-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi}-3-fluorobifenil-4-carboxílico (20,1 mg), N-metil morfolina (18,0 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolinio (18,3 mg). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, proporcionando ácido terc-butil (3R)-3-{[4'-{[4-[7-cloro-3-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}butanoico (18,9 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24-1,40 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,68-2,04 (m, 6H), 2,40 (dd, 1H, J = 15,6, 5,9 Hz), 2,59 (s a, 1H), 2,67 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,78-2,95 (m, 3H), 3,08-3,32 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 3H), 4,19-4,74 (m, 1H), 4,75-5,10 (m, 2H), 6,97-7,11 (m, 2H), 7,28-7,50 (m, 6H), 8,16-8,22 (m, 1H).

#### (Ejemplo 61-6)

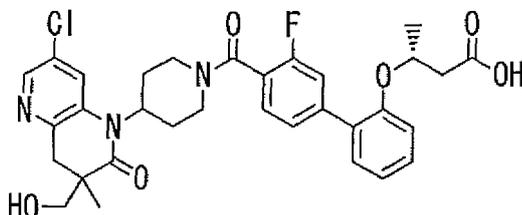
A una solución en diclorometano (1 ml) de ácido terc-butil (3R)-3-{[4'-{[4-[7-cloro-3-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}butanoico (28,3 mg) se le añadieron a temperatura ambiente trietilsilano (20,2 mg) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución de reacción se agitó durante 6 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, proporcionando ácido (3R)-3-{[4'-{[4-[7-cloro-3-(2-hidroxi)etil]-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}butanoico (25,0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,67-2,05 (m, 4H), 2,51-3,19 (m, 11H), 3,70-3,84 (m, 3H), 4,40 (s a, 1H), 4,74-4,81 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,23-7,50 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

#### 35 Ejemplo 62

Ácido (3R)-3-{[4'-{[4-[7-Cloro-3-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]piperidin-1-il]carbonil}-3'-fluorobifenil-2-il]oxi}butanoico

[Fórmula Química 93]



#### (Ejemplo 62-1)

A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-(7-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de Referencia 9-3) (500 mg) se le añadieron a 0 °C hidruro sódico (161 mg) y carbonato de dietilo (0,66 ml). Después de agitar la solución de reacción a 70 °C durante 4 horas, se añadió yoduro de metilo (0,171 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-7-cloro-3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (286 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,49 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,64 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 1,79 (d,

1H, J = 12,2 Hz), 2,36-2,54 (m, 2H), 2,82 (s a, 2H), 3,00 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,49 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,16-4,47 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### (Ejemplo 62-2)

5 A una solución en metanol (4 ml) de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-7-cloro-3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (163 mg) se le añadió a 0 °C cloruro cálcico (162 mg) seguido de agitación durante 15 minutos. Después, se añadió borohidruro sódico (115 mg) y se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, proporcionando 4-[7-cloro-3-(hidroximetil)-3-

10 metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30,8 mg).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,63 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 1,77 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 2,40 (dc, 1H, J = 4,4, 12,2 Hz), 2,48 (dc, 1H, J = 4,4, 12,7 Hz), 2,65 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 2,72-2,93 (m, 3H), 3,31 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 11,2, 6,3 Hz), 3,83 (dd, 1H, J = 11,2, 6,8 Hz), 4,33 (s, 3H), 7,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### 15 (Ejemplo 62-3)

A una solución en diclorometano (2 ml) de 4-[7-cloro-3-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (39,1 mg) se le añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente secuencialmente con diclorometano, metanol y tolueno. El residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0,5 ml) seguido de la adición de ácido 2'-[[[1R)-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico (35,7 mg), N-metilmorfolina (0,042 ml) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (29,0 mg) a temperatura ambiente. Después de haber agitado la solución de reacción durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando ácido terc-butil (3R)-3-[[4'-([4-[7-cloro-3-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-3,4-

20 dihidro-1,5-naftiridin-1(2H-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico (59,3 mg).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,40 (s, 9H), 1,65 (d, 0,5H, J = 12,1 Hz), 1,80 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 1,95 (d, 0,5H, J = 12,5 Hz), 2,40 (dd, 1H, J = 15,3, 5,9 Hz), 2,46-2,75 (m, 5H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,85 (dd, 2H, J = 11,0, 4,5 Hz), 4,46 (s a, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,00 (t, 1H, J = 12,5 Hz), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,29-7,46 (m, 6H), 8,22 (s, 1H).

#### (Ejemplo 62-4)

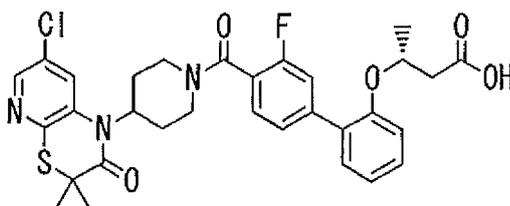
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 61-6, se usó el compuesto del Ejemplo 62-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 61-5, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-([4-[7-cloro-3-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-

35 naftiridin-1(2H-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico (46,8 mg).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,64-1,93 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 6H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,06-3,29 (m, 1H), 3,33 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,54 (dd, 1H, J = 11,2, 4,9 Hz), 3,80-3,87 (m, 2H), 4,40 (s a, 1H), 4,76-4,85 (m, 1H), 4,97 (t, 1H, J = 14,6 Hz), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,23-7,46 (m, 6H), 8,22 (s, 1H).

#### Ejemplo 63

40 Ácido (3R)-3-[[4'-([4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico

[Fórmula Química 94]



#### (Ejemplo 63-1)

45 Una solución en etanol (10 ml) de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (1,11 g) y tiourea (916 mg) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la solución de reacción a 0 °C, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (8 ml) y se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato

sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (972 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadieron carbonato potásico (1,25 g) y 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,774 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de reacción durante 5 horas, se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,774 ml) y se agitó adicionalmente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2-[(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)tio]-2-metilpropanoato de terc-butilo (489 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (s, 9H), 1,66 (s, 6H), 8,48 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,56 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz).

#### 10 (Ejemplo 63-2)

A una solución en etanol (6 ml) de 2-[(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)tio]-2-metilpropanoato de terc-butilo (442 mg) se le añadieron a temperatura ambiente ácido acético (6 ml) y polvo de hierro (418 mg) seguido de agitación durante 4,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo seguido de filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron carbonato ácido sódico saturado y acetato de etilo seguido de filtración a través de Celite, y después la solución se separó. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 2-[(3-amino-5-cloropiridin-2-il)tio]-2-metilpropanoato de terc-butilo (342 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (s, 9H), 1,59 (s, 6H), 4,25 (s a, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

#### 20 (Ejemplo 63-3)

A una solución en 1,2-dicloroetano (2 ml) de 2-[(3-amino-cloropiridin-2-il)tio]-2-metilpropanoato de terc-butilo (334 mg) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (272 mg) se le añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,084 ml) seguido de agitación durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (356 mg) y se agitó a 45 °C durante una noche. Con refrigeración a temperatura ambiente, se añadieron 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (264 mg) y ácido trifluoroacético (0,084 ml). Después de agitar la solución de reacción durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (345 mg) y se agitó adicionalmente a 45 °C durante una noche. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-({2-[(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)tio]-5-cloropiridin-3-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (478 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40 (s, 9H), 1,41-1,47 (m a, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 1,93-2,04 (m a, 2H), 2,92-3,05 (m a, 2H), 3,28-3,43 (m, 1H), 4,03 (s a, 2H), 4,73 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### 35 (Ejemplo 63-4)

A una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 4-({2-[(2-terc-butoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)tio]-5-cloropiridin-3-il}amina)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (415 mg) se le añadió a temperatura ambiente carbonato de cesio (835 mg) seguido de agitación a 110 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidroxi-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (208 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42 (s, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,64-1,78 (m a, 2H), 2,37 (td, 2H, J = 12,2, 12,7, 4,4 Hz), 2,80 (s a, 2H), 4,27-4,38 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

#### 45 (Ejemplo 63-5)

De acuerdo con los procedimientos del Ejemplo de Referencia 3-5, y los Ejemplos 5-4 y 15-5, se usó el compuesto del Ejemplo 63-4 en lugar del compuesto del Ejemplo de Referencia 3-4, y se usó el compuesto del Ejemplo 61-3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5-3, proporcionando ácido (3R)-3-[[4'-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico.

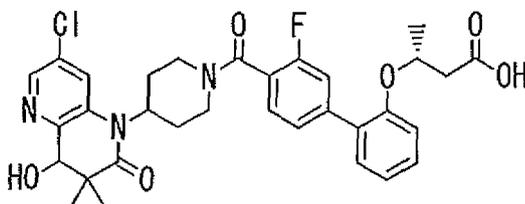
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,43 (s, 6H), 1,73 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,90 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,52 (dd, 2H, J = 15,6, 5,4 Hz), 2,47-2,62 (m a, 1H), 2,73 (dd, 1H, J = 15,6, 7,3 Hz), 2,87 (t, 1H, J = 12,9 Hz), 3,12-3,28 (m a, 1H), 3,82 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,44 (s a, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 4,98 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 5,63 (s a, 1H), 7,04 (dd, 1H, J = 7,8, 7,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,21-7,52 (m, 6H), 8,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

55

**Ejemplo 64**

Ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-Cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico

[Fórmula Química 95]

**5 (Ejemplo 64-1)**

Una solución en tetracloruro de carbono (25 ml) de 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de Referencia 10-2) (1,0 g), N-bromosuccinimida (903 mg) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (43,2 mg) se calentó a reflujo durante 40 minutos. Después de enfriar la solución de reacción a 0 °C, se añadió éter dietílico y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(4-bromo-7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (492 mg).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 1H), 2,31-2,59 (m, 2H), 2,71-2,93 (m, 2H), 4,30 (s a, 3H), 4,96 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,0 Hz) .

**(Ejemplo 64-2)**

15 A una solución en dimetilsulfóxido (8 ml) de 4-(4-bromo-7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (375 mg) se le añadió carbonato ácido sódico (871 mg) seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Después de disolver el residuo resultante en diclorometano (14 ml), se añadió dióxido de manganeso (684 mg) y se agitó durante 50 minutos, se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (690 mg) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) .  
 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,496 (s, 6H), 1,499 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,53 (dc, 2H, J = 4,4, 12,7 Hz), 2,72-2,99 (m, 2H), 4,15-4,58 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

**(Ejemplo 64-3)**

30 A una solución en diclorometano (1 ml) de 4-(7-cloro-3,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (32,0 mg) se le añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,5 ml) seguido de agitación durante 90 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente secuencialmente con diclorometano, metanol y tolueno. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se añadieron ácido 2'-[[[1R]-3-terc-butoxi-1-metil-3-oxopropil]oxi]-3-fluorobifenil-4-carboxílico (29,3 mg), diisopropiletilamina (0,0546 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (37,7 mg) seguido de agitación durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para recoger una solución que contenía el compuesto deseado seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante (49,1 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 2 horas. Después de neutralizar la solución de reacción con una solución saturada de carbonato ácido sódico, se añadió ácido cítrico al 10 % y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y se añadió borohidruro sódico (4,5 mg) a 0 °C seguido de agitación durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, proporcionando ácido (3R)-3-[(4'-[[4-(7-cloro-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il)oxi]butanoico (29,8 mg).  
 40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,31 (s, 1,5H), 1,33 (s, 1,5H), 1,36 (s, 3H), 1,58-1,97 (m, 2H),  
 45

## ES 2 470 329 T3

2,46-2,95 (m, 5H), 3,11-3,30 (m a, 1H), 3,83 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,47 (s a, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,73-4,85 (m, 1H), 4,91-5,05 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,20-7,48 (m, 6H), 8,23 (s, 1H).

(Ejemplo de Preparación 1) Polvo

- 5 Pueden mezclarse 5 g del compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz con un mezclador para obtener polvos.

(Ejemplo de Preparación 2) Comprimido

Pueden mezclarse 5 g del compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador seguido de compresión con una máquina de hacer comprimidos para obtener comprimidos.

- 10 (Ejemplo de Preparación 3) Gránulo

Se mezclan 5 g del compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g hidroxipropilcelulosa poco sustituida con un mezclador seguido de la adición de 300 g de una solución acuosa al 10 % de hidroxipropilcelulosa para su amasado. Puede granularse con un granulador de extrusión y secarse para obtener gránulos.

(Ejemplo de Preparación 4) Solución de Inyección

- 15 Se agita el 1,5 % en peso del compuesto de la presente invención en el 10 % en volumen de propilenglicol, después se ajusta a un volumen fijo con agua para inyección y se esteriliza, que posteriormente puede cargarse en una jeringa para obtener una solución de inyección.

(Ensayo de Ejemplo 1) Procedimiento para medir la actividad inhibidora sobre la agregación plaquetaria en humanos

- 20 Se usó una jeringuilla para extracción de sangre que contenía 1/10 del volumen de una solución de citrato de sodio al 3,8 % para extraer sangre de la vena radial de una persona sana. La sangre extraída se centrifugó a 180 x g a temperatura ambiente durante 10 minutos para separar el sobrenadante (plasma rico en plaquetas; PRP). Después de recogerse el PRP por separado, la sangre restante se centrifugó a 1.600 x g durante 10 minutos para recoger por separado el plasma pobre en plaquetas (PPP) de la fase superior. El PRP se dejó en reposo a 16 °C durante 30 minutos, y a continuación se empleó para la medición.

Se dispensaron 200 mL del PRP recogido por separado en una cubeta para el ensayo de agregación, y se añadió 1 µL de dimetilsulfóxido (control) o una solución de un compuesto del ensayo diluida con dimetilsulfóxido, seguida de una incubación durante 2 minutos a 37 °C. A continuación, se añadieron 2 µL de ADP 2 mM (concentración final de 20 µM) para inducir la agregación plaquetaria.

- 30 Se midió la agregación plaquetaria durante 8 minutos mediante el uso de un agregómetro (MCM HEMA TRACER 313M; MC MEDICAL, Zinc.). La tasa de transmisión lumínica de PPP se estableció como un valor de agregación del 100 %, la tasa máxima de agregación se determinó para cada concentración de los compuestos del ensayo para calcular los valores de  $Cl_{50}$ .

(Tabla 1)

Compuestos del ensayo	$Cl_{50}$ (µM)	Compuestos del ensayo	$Cl_{50}$ (µM)	Compuestos del ensayo	$Cl_{50}$ (µM)
Ejemplo 1	15	Ejemplo 21	8,7	Ejemplo 41	5,7
Ejemplo 2	3,5	Ejemplo 22	5,7	Ejemplo 42	1,4
Ejemplo 3	3,8	Ejemplo 23	5,2	Ejemplo 43	2,6
Ejemplo 4	4	Ejemplo 24	3,1	Ejemplo 44	3,4
Ejemplo 5	3,4	Ejemplo 25	5,1	Ejemplo 45	11
Ejemplo 6	2,4	Ejemplo 26	7,3	Ejemplo 46	1,8
Ejemplo 7	7,9	Ejemplo 27	6,5	Ejemplo 47	2
Ejemplo 8	14	Ejemplo 28	1,8	Ejemplo 48	3,7
Ejemplo 9	2,1	Ejemplo 29	4,3	Ejemplo 49	1,7
Ejemplo 10	8,4	Ejemplo 30	2	Ejemplo 50	0,87
Ejemplo 11	6,1	Ejemplo 31	18	Ejemplo 51	7,7
Ejemplo 12	16	Ejemplo 32	17	Ejemplo 52	2,3
Ejemplo 13	4,1	Ejemplo 33	16	Ejemplo 53	6,4
Ejemplo 14	3,4	Ejemplo 34	2,3	Ejemplo 54	11,4

(continuación)

Compuestos del ensayo	Cl <sub>50</sub> (μM)	Compuestos del ensayo	Cl <sub>50</sub> (μM)	Compuestos del ensayo	Cl <sub>50</sub> (μM)
Ejemplo 15	5,8	Ejemplo 35	3,6	Ejemplo 55	8,4
Ejemplo 16	6,5	Ejemplo 36	5,2		
Ejemplo 17	9,8	Ejemplo 37	6,6		
Ejemplo 18	10	Ejemplo 38	2		
Ejemplo 19	7,5	Ejemplo 39	1		
Ejemplo 20	2,8	Ejemplo 40	1,1		

(Ensayo de Ejemplo 2) Procedimiento para medir la actividad inhibidora sobre la agregación plaquetaria durante la administración oral en una rata

- 5 Se administró oralmente 1 mg/10 ml/kg del compuesto del ensayo mediante alimentación forzada a ratas macho (Slc. Wistar, edad 8 a 10 semanas) a las que se sometió a ayuno durante la noche. 4 horas después de la administración, se usó una jeringuilla que contenía 1/10 del volumen de citrato de sodio para extraer sangre de la aorta abdominal de una rata anestesiada. A partir de la sangre extraída, se prepararon el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP) según el procedimiento descrito en el procedimiento para medir la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria en un humano. El PRP se dejó en reposo a 16°C durante 30 minutos, y a continuación se usó para la medición.

Se dispensaron 200 μL del PRP recogido por separado en una cubeta para el ensayo de agregación, seguido de una incubación a 37 °C durante 2 minutos y, a continuación se añadieron 2 μL de ADP 0,3 mM (concentración final de 3 μM) para inducir la agregación plaquetaria.

- 15 Se midió la agregación plaquetaria durante 8 minutos mediante el uso de un agregómetro (MCM HEMA TRACER 313M, MC MEDICAL, INC.). Con la tasa de transmisión lumínica de PPP establecida como un valor de agregación del 100 %, se determinó la tasa de agregación máxima de PRP y se comparó con el control de PRP (rata a la que se administró únicamente solvente) para calcular las tasas de inhibición.

(Tabla 2)

Compuestos del ensayo ( % )	Tasas de Inhibición ( % )	Compuestos del ensayo	Tasas de Inhibición
Ejemplo 2	66	Ejemplo 29	75
Ejemplo 5	70	Ejemplo 34	55
Ejemplo 6	54	Ejemplo 35	96
Ejemplo 9	52	Ejemplo 36	47
Ejemplo 10	47	Ejemplo 38	52
Ejemplo 11	45	Ejemplo 41	56
Ejemplo 13	63	Ejemplo 42	54
Ejemplo 14	79	Ejemplo 44	55
Ejemplo 16	40	Ejemplo 45	51
Ejemplo 17	52	Ejemplo 46	31
Ejemplo 19	64	Ejemplo 50	53
Ejemplo 24	44	Ejemplo 51	75
Ejemplo 25	46	Ejemplo 52	71
Ejemplo 26	55	Ejemplo 53	44
Ejemplo 27	36	Ejemplo 55	68
Ejemplo 28	74		

20 **[Aplicabilidad Industrial]**

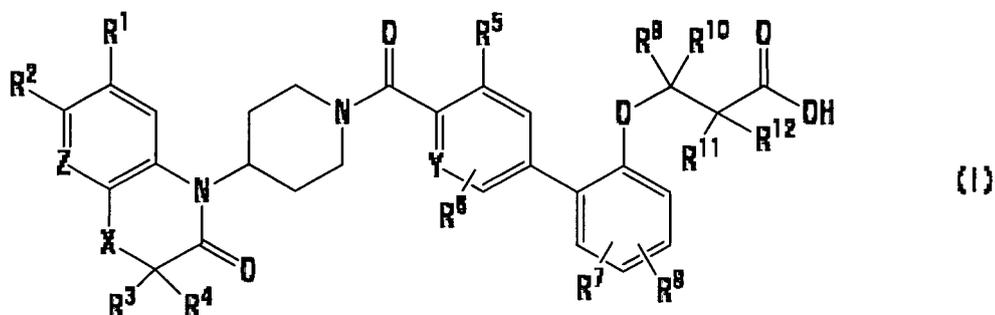
El compuesto (I) o sale farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención tienen una excelente actividad supresora sobre la agregación plaquetaria. Por lo tanto, la presente invención es útil, ya que puede proporcionar un agente preventivo y/o terapéutico novedoso para las enfermedades tromboembólicas tales como las enfermedades cerebrovasculares isquémicas o el síndrome coronario agudo.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

[Fórmula Química 1]



[en la que,

- 5  $R^1$  representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C1-4, un grupo alquilo C1-4 halogenado o un grupo alcoxi C1-4,  
 $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C1-4,  
 $R^3$  y  $R^4$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-4, un grupo alquilo C1-4 halogenado, un grupo alcoxi C1-4-alquilo C1-4 o un grupo hidroxilo alquilo C1-4, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5,  
10  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquilo C1-4 o un grupo amino,  
 $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4,  
 $R^7$  y  $R^8$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4,  
15  $R^9$  y  $R^{10}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4,  
 $R^{11}$  y  $R^{12}$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma cicloalquilo C3-5,  
20 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo representado por  $-CH(Rc)-$ ,  
Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,  
Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por  $=C(Ra)-$ ,  
Ra representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-4, y  
Z representa un átomo de nitrógeno o un grupo representado por  $=CH-$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo.
3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  representa un átomo de cloro.
- 30 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo.
5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno.
- 35 6. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^3$  y  $R^4$ , cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo.
7. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^3$  representa un grupo metilo y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 40 8. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo metilo o un grupo amino.

9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo amino.
10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo.
11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
12. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo.
13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
14. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo.
15. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.
16. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cada uno independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo que forma ciclopropilo.
17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que X representa un átomo de oxígeno.
18. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que X representa un grupo representado por -CH<sub>2</sub>-.
19. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que Y representa un átomo de nitrógeno, o un grupo representado por =C(Ra)-, y Ra representa un átomo de hidrógeno.
20. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que Z representa un átomo de nitrógeno.
21. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:
- ácido 3-[[4'-({4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico,
- ácido (3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,
- ácido (3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,
- ácido (2R,3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilbutanoico,
- ácido (2S)-2-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]metil]butanoico,
- ácido (2S)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico,
- ácido (3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,
- ácido (3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-3'-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico,
- ácido (3R)-3-[[4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico,
- ácido (3R)-3-[[3'-cloro-4'-({4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-

- il]carbonil}bifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (2S)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico,  
 5 ácido (2S)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (2S)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (2S)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]-2-metilpropanoico,  
 10 ácido (3R)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 15 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-2',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3',4-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 20 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]pentanoico,  
 25 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluorofenoxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil]-5-fluoro-3'-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 30 ácido (2S)-3-[2-(6-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il]carbonil]-5-fluoropiridin-3-il)fenoxi]-2-metilpropanoico,  
 ácido (3R)-3-[[3'-amino-4'-[[4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]bifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 35 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3',5'-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico,  
 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico, y  
 40 ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluoro-4-metilbifenil-2-il]oxi]butanoico.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il}carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-[(3S)-7-Cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]-3',5-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-Cloro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3',4-difluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (3R)-3-[[4'-{4-(7-Ciano-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil]-3'-fluorobifenil-2-il]oxi]butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un medicamento que comprende como principio activo, el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
29. Un agente antiplaquetario que comprende como principio activo, el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
- 5 30. Un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, que comprende como principio activo el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
- 10 31. Un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares isquémicas, síndrome coronario agudo, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (ICP), que comprenden como principio activo, el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
32. El uso del compuesto o de la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para producir un medicamento.
- 15 33. El uso según la reivindicación 32, en el que el medicamento es un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.
34. El uso según la reivindicación 33, en el que la enfermedad tromboembólica es enfermedad cerebrovascular isquémica, síndrome coronario agudo, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (PCI).
- 20 35. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.
- 25 36. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 35, en el que la enfermedad tromboembólica es enfermedad cerebrovascular isquémica, síndrome coronario agudo, o restenosis o reoclusión en casos de síndrome coronario agudo en los que se aplican injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (PCI).