



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 670**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06745019 .7**

96 Fecha de presentación : **24.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888574**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Nuevos derivados antibióticos.**

30 Prioridad: **25.05.2005 EP 05005643**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2009

73 Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es: **Bur, Daniel;**
Hubschwerlen, Christian;
Surivet, Jean-Philippe y
Zumbrunn Acklin, Cornelia

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados antibióticos.

La presente invención se refiere a antibióticos novedosos, a una composición farmacéutica antibacteriana que los contiene y al uso de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones (por ejemplo, infección bacteriana). Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios incluyendo entre otros micobacterias y bacterias anaerobias y aerobias Gram positivas y Gram negativas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva en los microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados en la genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico agravan el problema del desarrollo de resistencia creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales, y favoreciendo reservas en el huésped a largo plazo, por ejemplo en pacientes inmunocomprometidos.

En entornos hospitalarios, un número creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, fuentes principales de infecciones, se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y, por tanto, difíciles si no imposibles de tratar:

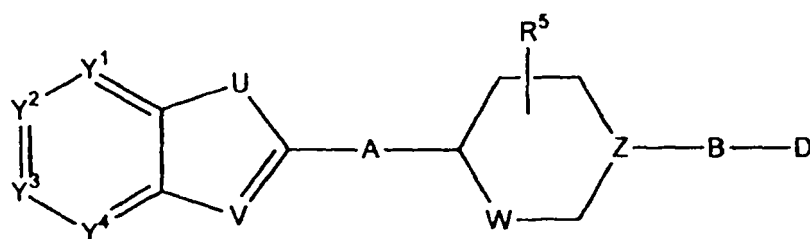
- *S. aureus* es resistente a β -lactama, quinolona y ahora incluso a vancomicina;
- *S. pneumoniae* se está volviendo resistente a penicilina, quinolona e incluso a nuevos macrólidos;
- Los enterococos son resistentes a quinolona y vancomicina y las β -lactamas son ineficaces contra estas cepas;
- Las enterobacterias son resistentes a cefalosporina y quinolona;
- *P. aeruginosa* son resistentes a β -lactama y quinolona.

Otros organismos emergentes nuevos como *Acinetobacter* que se han seleccionado durante la terapia con los antibióticos usados actualmente se están volviendo un verdadero problema en entornos hospitalarios.

Además, los microorganismos que están produciendo infecciones persistentes se reconocen cada vez más como agentes causantes o cofactores de enfermedades crónicas graves como úlceras pépticas o cardiopatías.

El documento EP 0 863 139 da a conocer derivados de benzoxazindiona. Sus diferencias, en comparación con los compuestos de la invención, se basan en las estructuras basadas en diferentes heterociclos y diferentes conectores.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



I

en la que:

A representa -O-, S-, -C(=O)-, -C(=NOR⁶)-;

Z-B representa NCH₂CH₂, NCOCH₂, NCH₂CO, NCH₂CH(OH), CHN(R⁸)CH₂ o CHN(R⁸)CO;

D representa heteroarilo binuclear;

U representa -NH-, -O- o -S-;

V representa -N- o -CH-;

W representa -CH₂-, -O- o -NR⁷-;

ES 2 330 670 T3

Y¹ representa -CR¹- o -N-;

Y² representa -CR²- o -N-;

5 Y³ representa -CR³- o -N-;

Y⁴ representa -CR⁴- o -N-;

R¹ representa H, metilo, etilo o halógeno;

10 R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₄, halógeno o alcoxilo C₁-C₄;

R⁵ representa H, alquilo C₁-C₄ o flúor;

15 R⁶ representa H, alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄;

R⁷ representa H, alquilo C₁-C₄, aril-alquilo C₁-C₄ o -CH₂-COOH;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₄ o -CH₂-COOH;

20 con las condiciones de que

❖ si Z-B representa NCH₂CH₂, NCOCH₂, NCH₂CO o NCH₂CH(OH), entonces W representa -CH₂-;

25 ❖ si A representa O o S, entonces W representa -CH₂-; y

❖ sólo uno o dos de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ pueden representar N a la vez.

30 Los compuestos de fórmula I tienen actividad antibacteriana y son adecuados para su uso como compuestos quimioterápicos activos en medicina humana y veterinaria.

35 Otra realización de los derivados bicíclicos de fórmula I anterior se refiere a sus tautómeros, sus enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, mezcla de racematos diastereoisoméricos, formas meso, sales farmacéuticamente aceptables, complejos de disolvente y formas morfológicas de los mismos. Se prefieren particularmente los enantiómeros ópticamente puros, diastereoisómeros ópticamente puros, formas meso, sales farmacéuticamente aceptables, complejos de disolvente y formas morfológicas.

40 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I ha de entenderse por tanto que también se refiere a isómeros configuracionales, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos y mezclas de racematos diastereoméricos, así como sales, complejos de disolvente y formas morfológicas de tales compuestos, según sea apropiado y oportuno.

45 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos según la invención y pretenden aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha.

50 La expresión “alquilo C₁-C₄” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. De manera similar, el término “alquilo C₁-C₃” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada, que contiene de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo o *iso*-propilo).

55 La expresión “alcoxilo C₁-C₄” se refiere a un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada saturada, que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. De manera similar, el término “alcoxilo C₁-C₃” se refiere a un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada saturada, que contiene de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo metoxilo, etoxilo o *iso*-propoxilo).

60 El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente a flúor o cloro.

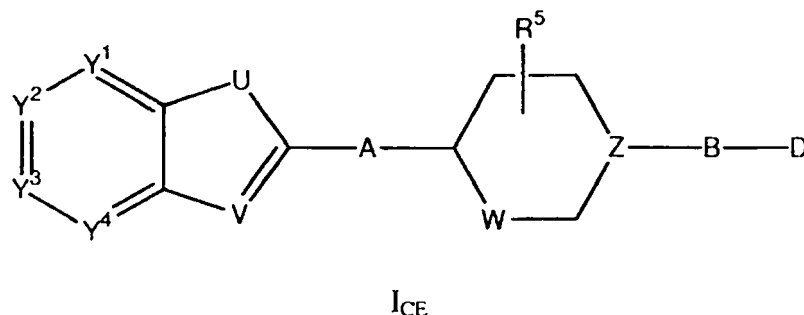
65 La expresión “heteroarilo binuclear” se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en el que uno, dos o más átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, anillo que se reasocia con un anillo de 5 ó 6 miembros aromático o no aromático en el que a su vez uno, dos o más átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, siempre que el grupo heteroarilo binuclear resultante contenga al menos un heteroátomo. Los ejemplos del primer anillo aromático mencionado que puede formar dicho “heteroarilo binuclear” son: fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Los ejemplos del

“heteroarilo binuclear” resultante son: benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]tiazin-2-ona-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-*c*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*]tiazin-6-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona-7-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona-7-ilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1*H*-[1,8]naftiridin-6-ilo, 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*d*]pirimidin-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzofuran-3-ilo y 7-fluoro-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo. Cualquier grupo heteroarilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y trifluorometoxilo. Además, el anillo no aromático de un heteroarilo binuclear puede estar sustituido una vez con oxo.

El término “arilo” se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o tres anillos, que tiene de cinco a 14 átomos de anillo de carbono, preferiblemente de cinco o seis a diez átomos de anillo de carbono, por ejemplo grupos fenilo o naftilo. Cualquier grupo arilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y trifluorometoxilo. Los ejemplos específicos de arilo son fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo y 2,4-dimetilfenilo.

Los grupos anteriores “alquilo C₁-C₄” y “arilo” cuando se combinan para formar el grupo aril-alquilo C₁-C₄ tienen el mismo significado mostrado a modo de ejemplo que sus constituyentes tratados anteriormente. Sólo como ejemplos breves, la combinación aril-alquilo C₁-C₄ puede significar bencilo, fenetilo, naftilmetilo, 4-fluorobencilo, 2,4-dimetoxibencilo o 2,4-di-trifluorometil-fenetilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos de fórmula I_{CE}

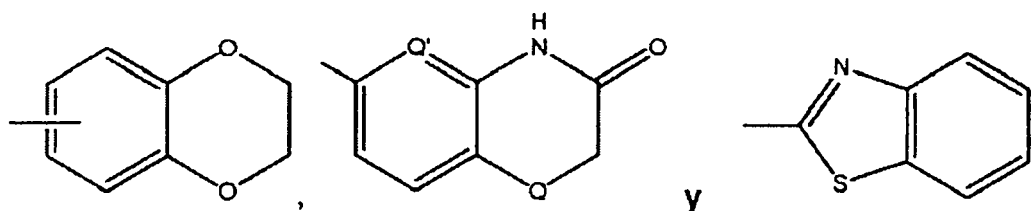


en la que:

A representa -O-, -C(=O)-, C=NOR⁶;

Z-B representa NCH₂CH₂, NCH₂CO, NCH₂CH(OH) o CHN(R⁸)CH₂;

D se selecciona del grupo constituido por



siendo Q -O- o -S- y siendo Q' -CH- o -N-;

U representa -NH-, -O- o -S-;

V representa -N- o -CH-;

W representa -CH₂- u -O-;

Y¹ representa -CR¹- o -N-;

ES 2 330 670 T3

Y^2 representa $-CR^2-$;

Y^3 representa $-CR^3-$;

5 Y^4 representa $-CR^4-$;

R^1 representa H, metilo o etilo;

10 R^2 representa H o alcoxilo C_1-C_4 ;

R^3 representa H o alcoxilo C_1-C_4 ;

R^4 representa H, alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 ;

15 R^5 representa H;

R^6 representa H;

20 R^8 representa H;

con las condiciones de que

❖ si Z-B representa NCH_2CH_2 , NCH_2CO o $NCH_2CH(OH)$, entonces W representa CH_2 ; y

25 ❖ si A representa $-O-$, entonces W representa $-CH_2-$.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquéllos en los que está presente al menos una de las siguientes características:

30 ❖ A representa $-C(=O)-$;

❖ Z-B representa $CH-NH-CH_2$;

35 ❖ U representa $-S-$;

❖ W representa $-CH_2-$ u $-O-$ y, en particular, $-CH_2-$;

40 ❖ Y^4 es $-CR^4-$, uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 es $-N-$ mientras que el resto son $-CR^1-$, $-CR^2-$ o $-CR^3-$ respectivamente, o, alternativamente, Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son $-CR^1-$, $-CR^2-$, $-CR^3-$ y $-CR^4-$ respectivamente;

❖ R^1 es H;

45 ❖ R^2 y R^3 son ambos H;

❖ R^4 es alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 ;

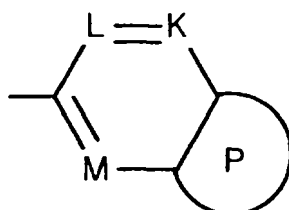
❖ R^5 es H;

50 ❖ R^8 es H.

Otra categoría de compuestos bastante preferidos de fórmula I está constituida por aquéllos en los que W representa $-O-$.

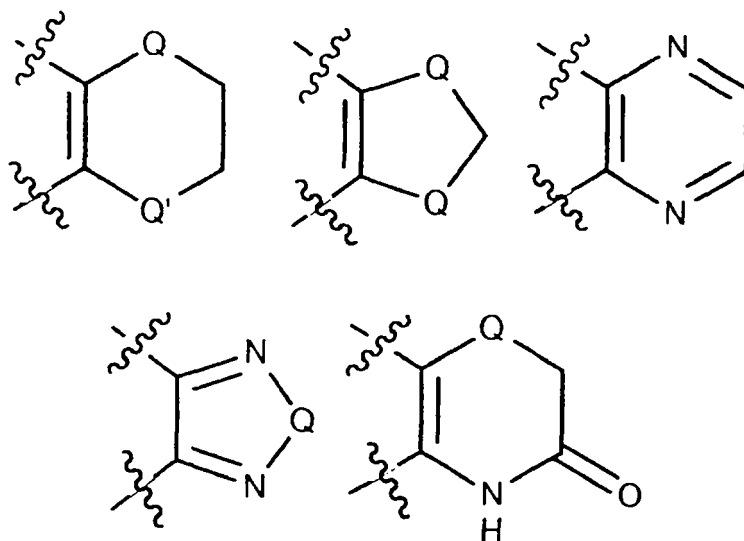
55 Las realizaciones preferidas de D son grupos “heteroarilo binuclear” de fórmula:

60



65

en la que P es un anillo seleccionado de



en los que

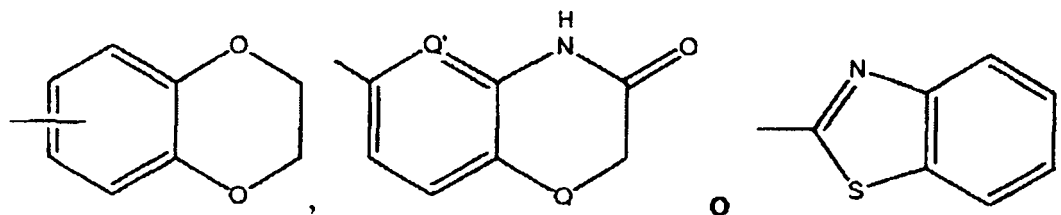
Q es -O- o -S- y Q' es -O- o -S-;

K, L y M son cada uno independientemente -N- o -CR⁹-; y

R⁹ es hidrógeno o flúor.

Realizaciones todavía preferidas de D son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2-oxo-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]tiazin-7-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo y benzotiazol-2-ilo.

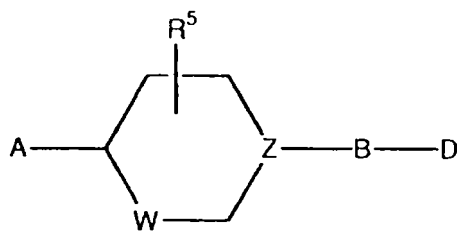
Realizaciones incluso preferidas de D son grupos “heteroarilo binuclear” de fórmula:



en la que Q es -O- o -S- y Q' es -CH- o -N-.

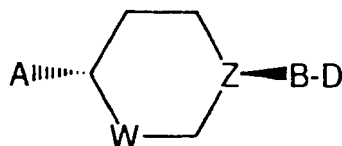
Además se prefieren compuestos en los que W es -CH₂-, R⁵ es H, Z-B representa CHN(R⁸)CH₂ o CHN(R⁸)CO y los dos sustituyentes A y B tienen configuración trans.

Se prefieren adicionalmente compuestos de fórmula I en la que W es -O- y el grupo



ES 2 330 670 T3

tiene la siguiente estructura parcial:



Los compuestos más preferidos son:

- 6-[[4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- benzotiazol-2-il-{*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metil-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metil-benzotiazol-2-il)-metanona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(6-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(6-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- {*trans*-4-[(benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(4-etoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(4-etoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-etoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- benzo[*b*]tiofen-2-il-{*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona;
- 6-[[*trans*-4-(tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-({*trans*-4-[(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metoxiimino-metil]-ciclohexilamino}-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzooxazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-amina;
- 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

ES 2 330 670 T3

- 6- $\{[trans-4-(4\text{-metoxi-benzotiazol-2-iloxi})\text{-ciclohexilamino}]\text{-metil}\}$ -4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6- $\{[6-(4\text{-metoxi-benzotiazol-2-carbonil})\text{-tetrahidro-piran-3-ilamino}]\text{-metil}\}$ -4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6- $\{[6-(4\text{-metoxi-benzotiazol-2-carbonil})\text{-tetrahidro-piran-3-ilamino}]\text{-metil}\}$ -4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6- $\{[6\text{-[hidroxiimino-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]}\text{-tetrahidropiran-3-ilamino}\}\text{-metil}\}$ -4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - $\{1\text{-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]}\text{-piperidin-4-il}\}\text{-}(4\text{-metoxi-benzotiazol-2-il})\text{-metanona}$;
 - 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etanona;
 - 6-[2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-[2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil]-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - $\{1\text{-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]}\text{-piperidin-4-il}\}\text{-}(4\text{-metoxi-benzotiazol-2-il})\text{-metanona}$;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I (o I_{CE}), o sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamentos.

Los compuestos según la invención son particularmente activos contra bacterias y organismos similares a bacterias. Por tanto, son particularmente adecuados en medicina humana y veterinaria para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales y sistémicas producidas por estos patógenos así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que comprenden neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* o *Peptostreptococcus* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Corynebacterium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones sanguíneas y tisulares, incluyendo endocarditis y osteomielitis, producidas por *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, incluyendo cepas resistentes a agentes antibacterianos conocidos tales como, pero sin limitarse a, beta-lactamas, vancomicina, aminoglicósidos, quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas y macrólidos; abscesos e infecciones de tejidos blandos y de la piel sin complicaciones, y fiebre puerperal relacionada con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (*es decir*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, etc.), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos de los grupos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium minutissimum*, *Clostridium* spp. o *Bartonella henselae*; infecciones agudas de las vías urinarias sin complicaciones relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, especies de estafilococos coagulasa negativos o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmisión sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Neisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (intoxicación alimentaria y síndrome del choque tóxico), o estreptococos de los grupos A, B y C, úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) diseminada relacionada con infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; infecciones producidas por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *M. paratuberculosis*, *M. kansasii* o *M. chelonae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; y aterosclerosis o enfermedad cardiovascular relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

Los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) según la presente invención son útiles además para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones que están mediadas por bacterias tales como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas maltophilia*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y bacteroide spp.

Los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) según la presente invención son útiles además para tratar infecciones por protozoos producidas por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* spp.

ES 2 330 670 T3

La presente lista de patógenos ha de interpretarse meramente como ejemplos y de ningún modo como limitante.

Así como en seres humanos, las infecciones bacterianas pueden tratarse también en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos e hidratos, respectivamente, y a composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula I.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” engloba o bien sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido pamoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético y similares que no son tóxicos para organismos vivos o bien, en caso de que el compuesto de fórmula I sea de naturaleza ácida, con una base inorgánica como una base alcalina o alcalinotérrica, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, puede hacerse referencia de manera notable a “Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse durante el proceso de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente libres de agua de fórmula I (o I_{CE}).

Una composición farmacéutica según la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o I_{CE}) como principio activo y, opcionalmente, vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y pueden contener también antibióticos conocidos.

Tal como se mencionó anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula I (o I_{CE}), sus solvatos, sales o formulaciones también están comprendidos en el alcance de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura, píldoras, disoluciones acuosas y oleosas, emulsiones, suspensiones o jarabes, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral por ejemplo en forma de disoluciones para infusión o inyección, o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa que comprende la administración al paciente que necesita el mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (o I_{CE}).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la técnica (véase por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, EE.UU., 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) llevando los compuestos descritos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo líquido o sólido terapéuticamente compatibles adecuados, no tóxicos, inertes y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Además, los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) también pueden usarse para fines de limpieza, por ejemplo para eliminar bacterias y microbios patógenos de instrumentos quirúrgicos o para hacer aséptica una sala o un área. Para tales fines, los compuestos de fórmula I (o I_{CE}) pueden estar contenidos en una disolución o una formulación de pulverización.

La presente invención también se refiere a profármacos que están compuestos por un compuesto de fórmula I (o I_{CE}) que tiene un ácido carboxílico libre y al menos un grupo protector farmacológicamente aceptable que se escindiría en condiciones fisiológicas. Tales profármacos se han revisado por Beaumont, Kevin; Webster, Robert; Gardner, Iain; Dack, Kevin en Current Drug Metabolism (2003), 4(6), 461-485. Los ejemplos de tales pro-restos son alcoxi-, aralquiloxi-, $OCH(R^a)OCOR^b$ (por ejemplo pivaloiloximetiloxilo, axetilo, acoxilo o pentexilo), $OCH(R^a)OCOOR^b$ (por ejemplo proxetilo, hexetilo), $OCH(R^a)OR^b$, grupo 2-alkiloxycarbonil-2-alkiliden-etoxilo (por ejemplo bopen-tilo), 5-alkuil[1,3]dioxol-2-ona-4-il-metiloxilo (por ejemplo daloxato), dimetilaminoetoxilo, en los que R^a y R^b son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquínilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , bencilo, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o piridilo. Además, si está presente un grupo hidroxilo libre en un compuesto de fórmula I, puede estar protegido como un profármaco del tipo sulfato (OSO_3H), fosfato (OPO_3H_2), oximeilenfosfato ($OCH_2OPO_3H_2$), succinato ($OCOCH_2CH_2COOH$) o éster de aminoácidos que se producen de manera natural o un derivado de los mismos (por ejemplo dimetilaminoglicina).

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I (o I_{CE}) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I (o I_{CE}), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a prevenir o tratar infecciones, y en particular a prevenir o tratar infecciones locales y sistémicas producidas por bacterias y organismos similares a bacterias así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas.

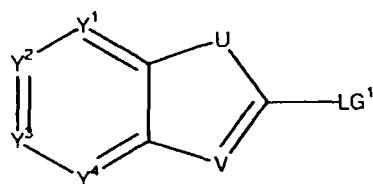
Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula I se aplican por supuesto por analogía a los compuestos de fórmula I_{CE} , así como a los enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, mezcla de racematos diastereoisoméricos, formas meso, isómeros geométricos, solvatos, formas morfológicas y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o de fórmula I_{CE} . Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades según la presente invención.

Según la invención, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse según la presente invención

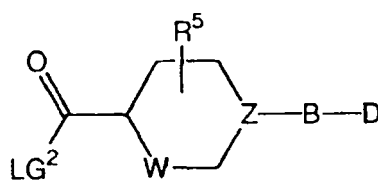
- a) cuando se busca la fabricación de un compuesto de fórmula I en la que A representa $-C(=O)-$, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II



II

en la que LG^1 representa un metal alcalino (tal como Li, Na o K) o un grupo MgX , siendo X halógeno (tal como cloro) y U, V, Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 se definen tal como anteriormente,

con un compuesto de fórmula III

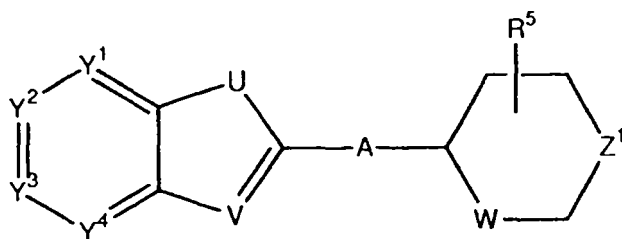


III

en la que LG^2 es hidrógeno o N(alcoxilo C_1-C_3)(alquilo C_1-C_3) y Z-B, D, W y R^5 se definen tal como anteriormente,

o

- b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

ES 2 330 670 T3

en la que Z^1 representa $CH-N(R^8)H$ o NH , y A , R^5 , R^8 , U , V , W , Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 se definen tal como anteriormente,

con un compuesto de fórmula general V

D-L³

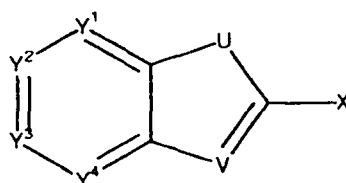
V

en la que D es tal como anteriormente y:

- cuando Z^1 en la fórmula IV es $CH-N(R^8)H$, L^3 es $COOH$, CHO o CH_2X y X es halógeno, metansulfonilo, tosiloxilo o trifluorometilsulfonilo
- cuando Z^1 en la fórmula IV es NH , L^3 es CH_2CH_2X , $COCH_2X$, CH_2COOH u oxiranilo y X es halógeno, metansulfonilo, tosiloxilo o trifluorometilsulfonilo

o

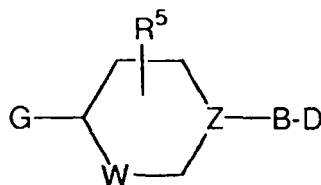
- c) cuando se busca la fabricación de un compuesto de fórmula I en la que A representa $-O-$ o $-S-$ y W es $-CH_2-$, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

en la que X es un halógeno y U , V , Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 se definen tal como anteriormente,

con un compuesto de fórmula VII

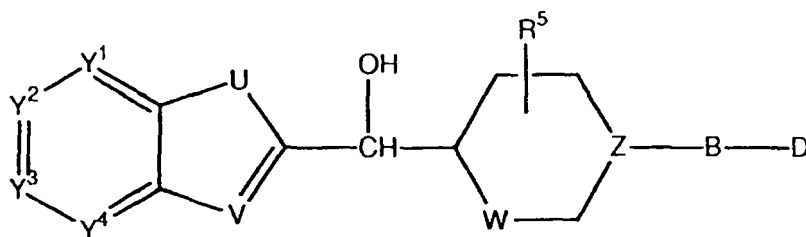


VII

en la que G es un grupo $-O-$ metal alcalino o $-S-$ metal alcalino (tal como $-O-Li$, $-O-Na$ o $-S-Na$), W es $-CH_2-$ y $Z-B$, D y R^5 se definen tal como anteriormente,

o

- d) cuando se busca la fabricación de un compuesto de fórmula I en la que A representa $-C(=O)-$, oxidando un compuesto de fórmula VIII



VIII

en la que Z-B, D, U, V, W, Y¹, Y², Y³, Y⁴ y R⁵ son tal como anteriormente, y cuando Z-B es el grupo CHNHCH₂, la función NH del mismo está protegida por un grupo seleccionado de benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo y aliloxicarbonilo, seguido de desprotección de tal grupo benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo y aliloxicarbonilo,

- o
- e) cuando se busca la fabricación de un compuesto de fórmula I en la que A representa -C(=NOR⁶)-, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I en la que A es -C(=O)- con una hidroxilamina de fórmula IX



IX

en la que R⁶ es tal como anteriormente,

o

- f) cuando se busca la fabricación de un compuesto de fórmula I, en la que A representa -C(=NOR⁶)- y R⁶ es alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I en la que A es -C(=NOH)- con un haluro de fórmula X



X

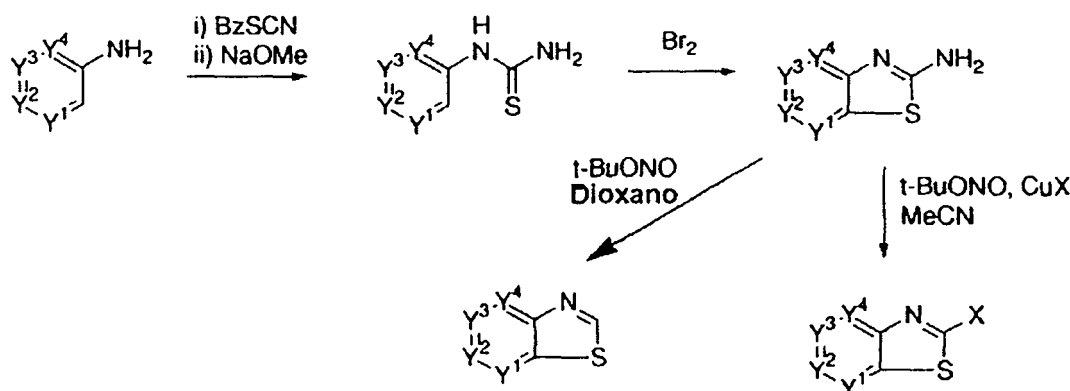
en la que X es halógeno y R⁶ se define tal como anteriormente,

o

- g) convirtiendo un compuesto de fórmula I en un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los benzotiazoles, bencimidazoles, benzotiofenos y benzofuranos sustituidos requeridos de fórmulas II (LG¹ = H) y VI se obtienen procedimientos conocidos de la bibliografía (véanse por ejemplo las referencias en los ejemplos). Por ejemplo, pueden prepararse derivados de benzotiazol (esquema 1) a partir de 2-aminobenzotiazoles mediante desaminación reductiva tal como se describe en Bioorg. Med. Chem. (2003), 4769. Los 2-halobenzotiazoles se preparan mediante reacción de Sandmeier en una sola etapa (J. Org. Chem. (1977), 42, 2426). Los 2-aminobenzotiazoles se partida se obtienen a partir de anilinas (véase por ejemplo J. Org. Chem. (1980), 45, 2243; véanse también las referencias en los ejemplos).

Esquema 1

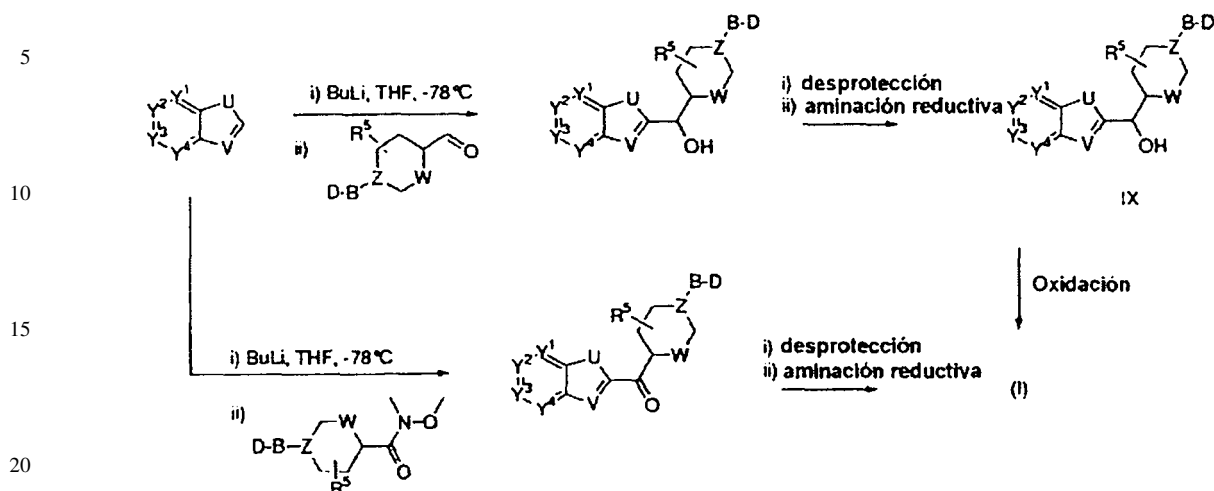


X: I, Cl, Br

Las tiazolopiridinas de fórmula II (en la que Y¹ = N) se preparan según la bibliografía (Synthesis (1974), 120).

Las reacciones para obtener compuestos de fórmula I en la que A es CO o CHOH partiendo de los compuestos II y III) se llevan a cabo preferiblemente tratando compuestos de fórmula II en la que LG¹ es H entre -100°C y +20°C, preferiblemente entre -78°C y -20°C o bien con un alquilo metálico tal como n-BuLi, diisopropilamida de litio (LDA) o bien un haluro de alquilmagnesio tal como cloruro de isopropilmagnesio y haciendo reaccionar posteriormente el anión intermedio a la misma temperatura con compuestos de fórmula III tal como se muestra a modo de ejemplo en J. Med. Chem. (2003), 46, 3865 (véase el esquema 2).

Esquema 2



En el caso de que Z-B sea CH-NH-CH₂- (es decir, R⁸ sea H), el nitrógeno se protege de manera transitoria (véase el esquema 2) mediante benciloxycarbonilo, *tert*-butoxilo o aliloxycarbonilo.

Las reacciones para obtener los compuestos de fórmula I en la que A es O o S se llevan a cabo preferiblemente tratando compuestos de fórmula VII entre -100°C y +20°C y, preferiblemente, entre -78°C y -20°C, con una base inorgánica fuerte tal como un metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de sodio), un alquilo metálico (por ejemplo butil-litio) o LDA, y haciendo reaccionar posteriormente el tiolato o alcoholato intermedio con compuestos de fórmula VI en la que X es yodo (tal como se describe en J. Het. Chem. (1978), 15, 337-42) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) entre -10°C y +80°C. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de CuI tal como se describe en J. Am. Chem. Soc. (1997), 119, 6066-6071.

La oxidación de compuestos de fórmula VIII para dar compuestos de fórmula I se realiza mediante oxidación con MnO₂ o con otros procedimientos conocidos tales como reacciones de Dess-Martin o Swern tal como se describe en Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock Ed., Wiley-VCH New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto (1999), páginas 1234-1249. En el caso de que Z-B sea CH-NH-CH₂ (es decir, R⁸ sea H), la reacción se realiza del mejor modo tras la protección transitoria de la función nitrógeno con un grupo protector tal como benciloxycarbonilo, *tert*-butiloxycarbonilo o aliloxycarbonilo tal como se describe en Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994). Los grupos protectores se eliminan tras las etapas de oxidación usando procedimientos descritos en la referencia mencionada anteriormente.

La reacción entre los compuestos de fórmulas IV y V se lleva a cabo preferiblemente en las siguientes condiciones:

Cuando Z¹=CH-N(R⁸)H y L³=CHO:

Aminación reductiva en un disolvente tal como THF, diclorometano a una temperatura entre -10°C y +80°C en presencia de agentes reductores tal como se describe en Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock Ed., Wiley-VCH New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto (1999), páginas 835-839, tal como cianoborohidruro o borohidruro de sodio. Se obtienen compuestos de fórmula I, en la que Z-B representa CHN(R⁸)CH₂. En esta reacción R⁸ es H o alquilo C₁-C₄.

Cuando Z¹=CH-N(R⁸)H y L³=COOH:

Condiciones de acoplamiento de péptidos en presencia de un agente de activación tal como clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) tal como se describe por G. Benz en Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York 1991, vol. 6, página 381) entre -20°C y +60°C en un disolvente aprótico seco como diclorometano, acetonitrilo o dimetilformamida (DMF). Se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que Z-B representa CHN(R⁸)CO.

Cuando Z¹=NH y L³=oxiránilo:

Apertura de epóxido en un disolvente aprótico seco como DMF, DMSO, DMA en presencia de perclorato de litio (1 eq.) y carbonato de potasio (1 eq.) a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente entre 40°C y 80°C. Se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que Z-B representa N-CH₂-CH(OH).

ES 2 330 670 T3

Cuando $Z^1 = NH$ y $L^3 = CH_2CH_2X$, $COCH_2X$ o CH_2COOH :

Reacción de sustitución reacción en un disolvente aprótico seco como diclorometano, THF, acetonitrilo o DMF en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o una base inorgánica tal como carbonato de sodio entre -10°C y +80°C. Se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que Z-B representa N-CH₂CO o N-CH₂CH₂.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas se indican en °C. Todas las investigaciones mediante HPLC analítica y preparativa en fases no quirales se realizan usando columnas basadas en RP-C18. Las investigaciones mediante HPLC analítica se realizan en dos instrumentos diferentes con tiempos de ciclo de ~2,5 min. y ~3,5 min. respectivamente.

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
atm	atmósfera
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
d	días
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electropulverización
Éter	dietil éter
h	hora
Hex	hexano
LDA	diisopropilamida de litio
MeOH	metanol
min.	minutos
EM	espectroscopía de masas
cuant.	cuantitativo
TA	temperatura ambiente
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
CCF	cromatografía en capa fina
THF	tetrahidrofurano

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 1

6-[[4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

1.a) Éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexil]-carbámico

A una disolución de benzotiazol (675 mg, 0,55 ml, 5 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en Hex, 2 ml) de modo que la temperatura no superó -70°C. Se agitó la disolución marrón a esta temperatura durante 15 min. antes de la adición gota a gota de una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [trans-4-(metoxi-metil-carbamoyl)-ciclohexil]-carbámico (716 mg, 2,5 mmoles, preparado según el documento WO 03/053933) en THF (2 ml). Se mantuvo la temperatura por debajo de -70°C. Entonces se dejó gradualmente a la disolución marrón alcanzar la TA (a lo largo de 3 h). Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (Hex/EtOAc 4:1 después DCM). Se reunieron las fracciones relevantes, se evaporaron a presión reducida, se digirieron con Hex y se filtraron dando 740 mg (82%) de éster *terc*-butílico del ácido [4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexil]-carbámico.

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,15-8,08 (m, 1H); 7,93-7,88 (m, 1H); 7,53-7,43 (m, 2H); 4,4 (a, 1H); 3,62 (tt, J=12Hz, J=3,2Hz, 1H); 3,42 (a, 1H); 2,15-2,0 (m, 4H); 1,6-1,5 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,32-1,18 (m, 2H).

1.b) (trans-4-amino-ciclohexil)-benzotiazol-2-il-metanona

Se trató una disolución del producto intermedio 1.a (740 mg, 2 mmoles) en DCM (20 ml) con TFA (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando la amina libre (520 mg, 90%) como una espuma amarillenta.

EM (ESI, m/z): 261,3 [M+H⁺].

1.c) 6-[[4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Se agitó una disolución del producto intermedio 1.b (0,3 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) en MeOH (4 ml) y dicloroetano (4 ml) a ta durante 2 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,5 mmoles) y se continuó la agitación durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,5 mmoles) y después de 2 horas más, se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc, EtOAc/MeOH 9:1, EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%, MeOH) dando el compuesto del título (64 mg, 49%).

EM (ESI, m/z): 438,4 [M+H⁺].

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 10,58 (s, 1H); 8,30-8,20 (m, 2H); 7,70-7,60 (m, 2H); 7,31-7,27 (m, 1H); 7,1 (a, 2H); 3,81 (a, 2H); 3,7-3,6 (m, 1H); 3,45 (s, 2H); 2,2-2,0 (m, 4H); 1,6-1,2 (m, 4H).

Ejemplo 2

6-[[trans-4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que para el ejemplo 1, etapa 1.c, usando sin embargo (4-amino-ciclohexil)-benzotiazol-2-il-metanona (0,3 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles). Se obtuvieron 40 mg (28%) del compuesto del título (un sólido amarillento).

EM (ESI, m/z): 422,5 [M+H⁺].

Ejemplo 3

Benzotiazol-2-il-{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que para el ejemplo 1, etapa 1.c, usando sin embargo (trans-4-amino-ciclohexil)-benzotiazol-2-il-metanona (0,3 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles). Se obtuvieron 93 mg (68%) de un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 409,1

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 4

6- $\{[trans-4-(4\text{-metil-benzotiazol-2-carbonil})\text{-ciclohexilamino}]\text{-metil}\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

5 Usando 4-metil-benzotiazol (5 mmoles, obtenido mediante desaminación reductiva de 2-amino-4-metilbenzotiazol), éster *terc*-butílico del ácido $[trans-4-(\text{metoxi-metil-carbamoil})\text{-ciclohexil}]\text{-carbámico}$ (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (55 mg).

10 EM (ESI, m/z): 452,1

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 10,53 (s, 1H); 8,06-8,03 (m, 1H); 7,56-7,44 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 1H); 7,0-6,95 (m, 2H); 3,73 (a, 2H); 3,7-3,6 (m, 1H); 3,44 (s, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,2-2,0 (m, 4H); 1,6-1,1 (m, 4H).

15 Ejemplo 5

$\{trans-4-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-6-ilmetil})\text{-amino}]\text{-ciclohexil}\}\text{-}(4\text{-metil-benzotiazol-2-il})\text{-metanona}$

20 Usando 4-metil-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido $[trans-4-(\text{metoxi-metil-carbamoil})\text{-ciclohexil}]\text{-carbámico}$ (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (58 mg).

25 EM (ESI, m/z): 423,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 6

$\{trans-4-[(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-6-ilmetil})\text{-amino}]\text{-ciclohexil}\}\text{-}(5\text{-metoxi-benzotiazol-2-il})\text{-metanona}$

30 Usando 5-metoxi-benzotiazol (5 mmoles; Tetrahedron (1997), 53, 17029), éster *terc*-butílico del ácido $[trans-4-(\text{metoxi-metil-carbamoil})\text{-ciclohexil}]\text{-carbámico}$ (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (92 mg).

35 EM (ESI, m/z): 439,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 7

40 6- $\{[trans-4-(6\text{-metoxi-benzotiazol-2-carbonil})\text{-ciclohexilamino}]\text{-metil}\}$ -4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Usando 6-metoxi-benzotiazol (5 mmoles; obtenido mediante desaminación reductiva de 2-amino-6-metoxibenzotiazol, J. Org. Chem. (1980), 45, 2243), éster *terc*-butílico del ácido $[trans-4-(\text{metoxi-metil-carbamoil})\text{-ciclohexil}]\text{-carbámico}$ (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (64 mg).

50 EM (ESI, m/z): 468,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 8

55 6- $\{[trans-4-(6\text{-metoxi-benzotiazol-2-carbonil})\text{-ciclohexilamino}]\text{-metil}\}$ -4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, usando 6-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido $[trans-4-(\text{metoxi-metil-carbamoil})\text{-ciclohexil}]\text{-carbámico}$ (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles). Se obtuvo un sólido amarillento (43 mg).

60 EM (ESI, m/z): 452,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

65

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 9

{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

5 Usando 6-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (92 mg).

10 EM (ESI, m/z): 439,5

Ejemplo 10

15 *6-{[trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*

Usando 4-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg).

20 EM (ESI, m/z): 468,4

Ejemplo 11

25 *6-{[trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona*

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, usando 4-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles). Se obtuvo un sólido naranja (74 mg).

30 EM (ESI, m/z): 452,4 [M+H⁺].

Ejemplo 12

{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

40 Usando 4-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido color hueso (41 mg).

45 EM (ESI, m/z): 439,6 [M+H⁺].

Ejemplo 13

50 *{trans-4-[(benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona*

Usando 4-metoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y benzotiazol-2-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (66 mg).

55 EM (ESI, m/z): 438,4[M+H⁺].

Ejemplo 14

60 *6-{[trans-4-(4-etoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona*

Usando 4-etoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (15 mg).

65 EM (ESI, m/z): 482,2 [M+H⁺].

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 15

6- $\{[trans-4-(4-eto\text{-}xi\text{-}benzotiazol-2-carbonil)\text{-}ciclohexilamino]\text{-}metil\}\text{-}4H\text{-}benzo[1,4]oxazin-3\text{-}ona$

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, partiendo de 4-etoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles). Se obtuvo un sólido amarillento (9 mg).

EM (ESI, m/z): 466,1 [M+H⁺].

Ejemplo 16

$\{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)\text{-}amino]\text{-}ciclohexil\}\text{-}(4-eto\text{-}xi\text{-}benzotiazol-2-il)\text{-}metanona$

Usando 4-etoxi-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido color hueso (6 mg).

EM (ESI, m/z): 435,1 [M+H⁺].

Ejemplo 17

6- $\{[trans-4-(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-carbonil)\text{-}ciclohexilamino]\text{-}metil\}\text{-}4H\text{-}benzo[1,4]tiazin-3\text{-}ona$

Usando 4-metoxi-7-metil-benzotiazol (5 mmoles; J. Org. Chem. (1984), 49, 997), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (20 mg).

EM (ESI, m/z): 482,3 [M+H⁺].

Ejemplo 18

$\{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)\text{-}amino]\text{-}ciclohexil\}\text{-}(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-il)\text{-}metanona$

Usando 4-metoxi-7-metil-benzotiazol (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (20 mg).

EM (ESI, m/z): 453,1 [M+H⁺].

Ejemplo 19

6- $\{[trans-4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)\text{-}ciclohexilamino]\text{-}metil\}\text{-}4H\text{-}benzo[1,4]tiazin-3\text{-}ona$

Usando tianafteno (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,4 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (35 mg).

EM (ESI, m/z): 437,1 [M+H⁺].

Ejemplo 20

6- $\{[trans-4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)\text{-}ciclohexilamino]\text{-}metil\}\text{-}4H\text{-}benzo[1,4]oxazin-3\text{-}ona$

Se preparó el compuesto del título según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, partiendo de tianafteno (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoximetil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,4 mmoles). Se obtuvo un sólido incoloro (44 mg).

EM (ESI, m/z): 421,1 [M+H⁺].

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 21

benzo[b]tiofen-2-il-{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona

Usando tianafteno (5 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (2,5 mmoles) y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído (0,4 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro que se solidificó en reposo (50 mg).

EM (ESI, m/z): 408,2 [M+H⁺].

Ejemplo 22

6-{{trans-4-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-carbonil)-ciclohexilamino}-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Usando tiazolo[5,4-b]piridina (10 mmoles; Synthesis (1974), 120), éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(metoximetil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico (5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,38 mmoles) según el mismo protocolo que el descrito para el ejemplo 1, etapas 1.a a 1.c, se obtuvo el compuesto del título como su sal clorhidrato (20 mg).

EM (ESI, m/z): 439,6 [M+H⁺].

Ejemplo 23

6-{{trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino}-metil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

23.a) Éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[hidroxi-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]-ciclohexil}-carbámico

A una disolución de 4-metoxi-benzotiazol (1,65 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 4 ml) de modo que la temperatura no superó -70°C. Se agitó la disolución marrón a esta temperatura durante 15 min. antes de la adición gota a gota de una disolución de éster *terc*-butílico del ácido (4-formil-ciclohexil)-carbámico (1,14 g, 5 mmoles) en THF (10 ml). Se mantuvo la temperatura por debajo de -70°C. Entonces se dejó gradualmente a la disolución marrón alcanzar la TA (a lo largo de 3 h). Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el producto en éter dando 1,04 g (53%) de un sólido blanco.

EM (ESI, m/z): 393,4 [M+H⁺].

23.b) (*trans*-4-amino-ciclohexil)-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanol

Se trató una disolución del producto intermedio 23.a (1,04 g, 2,67 mmoles) en DCM (40 ml) con TFA (6 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, proporcionando 650 mg (83%) de un sólido incoloro.

EM (ESI, m/z): 293,3 [M+H⁺].

23.c) 6-({*trans*-4-[hidroxi-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]-ciclohexilamino}-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

Se agitó una disolución del producto intermedio 23.b (292,4 mg, 1 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído (194 mg, 1 mmoles) en MeOH (4 ml) y DCE (4 ml) a TA durante la noche. Se añadió NaBH₄ (74 mg, 2 mmoles) y se continuó la agitación durante 2 horas. Se repartió la mezcla entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se cristalizó en éter dando 350 mg (74%) de sólido incoloro.

EM (ESI, m/z): 471,5 [M+H⁺].

23.d) Éster *terc*-butílico del ácido {*trans*-4-[hidroxi-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-carbámico

A una disolución del producto intermedio 23.c (350 mg, 0,744 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió (BOC)₂O (2 eq). Se agitó la mezcla a TA hasta que se completó la reacción controlada mediante CCF. Se eliminaron las fracciones volátiles a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc) dando 432 mg (cuant.) de aceite amarillento.

ES 2 330 670 T3

23.e) *Éster terc-butílico del ácido [trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexil]-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-carbámico*

A una disolución del producto intermedio 23.d (432 mg, 0,757 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió una disolución de peryodinato de Dess Martin (15% p/p en DCM, 1,2 eq). Se agitó la mezcla a ta durante la noche, se diluyó con DCM y se lavó con disolución saturada de bicarbonato. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (Hex/EtOAc 1:1) proporcionando 406 mg (94%) de sólido amarillento.

EM (ESI, m/z): 569,4 [M+H⁺].

23.f) 6-([trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

Se trató una disolución del producto intermedio 23.e (100 mg, 0,18 mmoles) en DCM (4 ml) con TFA (1 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 4 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cristalización en MeOH/éter dio 40 mg (49%) de un sólido amarillento.

EM (ESI, m/z): 469,1 [M+H⁺].

Ejemplo 24

6-([trans-4-[(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metoxiimino-metil]-ciclohexilamino]-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

24.a) *Éster terc-butílico del ácido {trans-4-[(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metoxiimino-metil]-ciclohexil}-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)-carbámico*

A una disolución del producto intermedio 23.e (100 mg, 0,18 mmoles) en piridina (2 ml) se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (29 mg, 2 eq) y se agitó la disolución transparente a TA durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc y HCl 0,1 M. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró dando 105 mg (99%) de un sólido incoloro.

EM (ESI, m/z): 598,4 [M+H⁺].

24.b) 6-([trans-4-[(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metoxiimino-metil]-ciclohexilamino]-metil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

Se trató una disolución del producto intermedio 24.a (100 mg, 0,17 mmoles) en DCM (4 ml) con TFA (2 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 4 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. La cristalización en MeOH/éter dio 40 mg (48%) como una mezcla de oximas syn y anti (7:1) como sólido incoloro.

EM (ESI, m/z): 498,2 [M+H⁺].

Isómero principal:

RMN de ¹H (DMSO d6) δ: 10,88 (s, 1H); 7,76-7,66 (m, 2H); 7,59-7,55 (m, 1H); 7,14-7,06 (m, 2H); 4,07 (s, 3H); 3,99 (s, 23H); 3,77 (s, 2H); 3,53 (s, 2H); 3,5-3,3 (m, 1H); 2,5-2,4 (m, 1H); 2,0-1,9 (m, 4H); 1,5-1,4 (m, 2H); 1,3-1,0 (m, 2H).

Ejemplo 25

6-([trans-4-(4-metoxi-benzoxazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil)-4H-benzof[1,4]oxazin-3-ona

25.a) *Éster terc-butílico del ácido [trans-4-(benzoxazol-2-il-hidroxi-metil)-ciclohexil]-carbámico*

A una disolución de 4-metoxi-benzoxazol (1490 mg, 10 mmoles, obtenido mediante metilación de 4-hidroxibenzoxazol (J. Med. Chem. (1987), 30, 62) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota una disolución de i-PrMgCl (5 ml, disolución 2 M en THF). Se agitó la mezcla roja a 0°C durante 1 h antes de la adición gota a gota de éster terc-butílico del ácido (4-formil-ciclohexil)-carbámico (1360 mg, 6 mmoles) disuelto en THF (10 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 30 min. y a TA durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución aq. de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (hex/EtOAc 2:1, 1:1) proporcionando 1300 mg (59%) de producto como aceite amarillo.

EM (ESI, m/z): 377,5 [M+H⁺].

ES 2 330 670 T3

25.b) Éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(4-metoxi-benzoxazol-2-carbonil)-ciclohexil]-carbámico

Se añadió MnO₂ (3 g, 34,6 mmoles) a una disolución del producto intermedio 25.a (1300 mg, 3,46 mmoles) en DCM (30 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 h y se filtró sobre Celite. Se lavó la torta del filtro con DCM y se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hex/EtOAc 2: 1) dando 900 mg (70%) de un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 375,6 [M+H⁺].

25.c) *trans*-(4-amino-ciclohexil)-(4-metoxi-benzoxazol-2-il)-metanona

Se trató una disolución del producto intermedio 25.b (890 mg, 2,4 mmoles) en DCM (10 ml) con TFA (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, se concentró a vacío, se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) dio 350 mg (52%) de un sólido beis.

25.d) 6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzoxazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se preparó el compuesto del título gracias al mismo protocolo que para el ejemplo 1, etapa 1.c, usando el producto intermedio 25.c (0,6 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,6 mmoles). Se obtuvieron 20 mg (7%) de un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 452,2 [M+H⁺].

Ejemplo 26

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-amina

26.a) Éster *terc*-butílico del ácido [*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-carbámico

Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (2,15 g, 10 mmoles) y 2-cloro-4-metoxibenzotiazol (1,99 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) y se enfriaron hasta 0°C. A esta temperatura, se añadió por porciones una dispersión de NaH (960 mg, 2,2 eq) y se calentó la mezcla a 60°C durante 2 h. Se añadió DMF (20 ml) y se continuó calentando durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre SiO₂ (hex/EtOAc 4:1, 2:1) dio 1 g (26%) de un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 379,5 [M+H⁺].

26.b) *trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamina

Se disolvió el producto intermedio 26.a (1 g, 2,64 mmoles) en DCM (25 ml) y se le añadió TFA (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 3 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando 570 mg (79%) de sólido rojo.

EM (ESI, m/z): 279,5 [M+H⁺].

26.c) (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-amina

Se disolvieron el producto intermedio 26.b (0,5 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,3 mmoles) en DCE (4 ml) y MeOH (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se añadió NaBH₄ (1 eq) y se continuó la agitación durante 1 h. Se repartió la mezcla entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) dio 155 mg (73%) del compuesto del título como un sólido color hueso.

EM (ESI, m/z): 427,2 [M+H⁺].

Ejemplo 27

6-[[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamino]-metil]-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disolvieron *trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamina (0,5 mmoles, el producto intermedio 25.b) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído (0,5 mmoles) en DCE (4 ml) y MeOH (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, se añadió NaBH₄ (1 eq) y se continuó la agitación durante 1 h. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NH₄OH. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Purificación

ES 2 330 670 T3

mediante cromatografía (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH 1%) y la cristalización en éter dio 36 mg (16%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM (ESI, m/z): 440,6 [M+H⁺].

Ejemplo 28

6-[[trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Se preparó este compuesto usando el mismo procedimiento que el del ejemplo 27, sustituyendo sin embargo 0,3 mmoles de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído a los 0,5 mmoles de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehído. La purificación mediante cromatografía (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) dio 134 mg (59%) del compuesto del título como una espuma amarillenta.

EM (ESI, m/z): 456,4 [M+H⁺].

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 10,62 (s, 1H); 7,43 (d, J=7,95, 1H); 7,35-7,21 (m, 2H); 7,1-7,0 (m, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,80 (a, 2H); 3,47 (a, 2H); 2,75-2,6 (m, 1H); 2,3-2,0 (m, 4H); 1,6-1,3 (m, 5H).

Ejemplo 29

(3R,6S)-6-[[6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidropiran-3-ilamino]-metil]-4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona

29.a) Éster *terc*-butílico del ácido (3R,6S)-(6-formil-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico

A una disolución de cloruro de oxalilo (3,5 ml) en DCM (25 ml) enfriada hasta -78°C, se le añadió gota a gota una disolución de DMSO (3,5 ml) en DCM (25 ml). Tras 15 minutos de agitación, se añadió gota a gota una disolución de éster *terc*-butílico del ácido (3R,6S)-(6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico (preparado tal como se describe en Eur. J. Org. Chem. (2003), 2418-2427; 3 g) en DCM (25 ml). Se agitó la reacción durante 1 h y se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (15 ml) en DCM (15 ml). La reacción avanzó durante 1 hora, con calentamiento hasta 0°C. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía (Hex/EtOAc 1:2) proporcionando el aldehído del título (2,5 g) como un sólido incoloro.

29.b) *(3R,6S)-6-[[6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil]-4H-pirido[3,2][1,4]tiazin-3-ona*

Usando el mismo procedimiento que para el ejemplo 23, etapas 23.a a 23.f, se sintetizó el compuesto del título a partir de 4-metoxibenzotiazol, éster *terc*-butílico del ácido (3R,6S)-(6-formil-tetrahidro-piran-3-il)-carbámico y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-carbaldehído. Tras la cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) y cristalización en éter/MeOH, se obtuvo un sólido amarillento (30 mg).

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 10,91 (s, 1H); 7,8-7,7 (m, 2H); 7,60 (t, J=8,1, 1H); 7,17 (d, J=8,1, 1H); 7,12 (d, J=8,1, 1H); 5,10-5,05 (m, 1H); 4,15-4,05 (m, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,21 (t, J=10,6, 1H); 3,7-3,5 (m, 1H); 2,28-2,10 (m, 2H); 1,6-1,4 (m, 2H)

EM (ESI, m/z): 471,4 [M+H⁺].

Ejemplo 30

(3R,6S)-6-[[6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidropiran-3-ilamino]-metil]-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Usando el mismo protocolo que para el ejemplo 23, etapas 23.a) a 23.f, se sintetizó el compuesto del título usando 4-metoxibenzotiazol (8,7 mmoles), éster *terc*-butílico del ácido (3R,6S)-(6-formil-tetrahidropiran-3-il)-carbámico (4,6 mmoles) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-carbaldehído (0,7 mmoles) y se obtuvo tras cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) y cristalización en éter/MeOH como un sólido amarillento (35 mg).

EM (ESI, m/z): 470,2 [M+H⁺].

ES 2 330 670 T3

Ejemplo 31

(3*R*,6*S*)-6-([6-[hidroxiimino-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona

Se agitó una disolución de (3*R*,6*S*)-6-([6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona (ejemplo 29, 47 mg, 0,1 mmoles), y clorhidrato de hidroxilamina (5 eq) en piridina (1 ml) a TA durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió entre NH₄OH y DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) dio el compuesto del título como sólido amarillo (10 mg, 20%).

EM (ESI, m/z): 486,3 [M+H⁺].

Ejemplo 32

{1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

32.a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

A una disolución de 4-metoxibenzotiazol (413 mg, 2,5 mmoles) en THF (10 ml) a -75°C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en Hex, 1,1 ml) de modo que la temperatura no superó -70°C. Se agitó la disolución marrón a esta temperatura durante 15 min. antes de la adición gota a gota de una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (680 mg, 2,5 mmoles) en THF (2 ml). También se mantuvo la temperatura por debajo de -70°C. Entonces se dejó gradualmente a la disolución marrón alcanzar la TA (a lo largo de 3 h). Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (hex/EtOAc 2:1) dio 565 mg (60 %) de un sólido amarillento.

EM (ESI, m/z): 377,5 [M+H⁺].

32.b) (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona

Se trató una disolución del producto intermedio 32.a (565 mg, 1,5 mmoles) en DCM (20 ml) con TFA (2 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 3 h, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NH₄OH. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron dando 435 mg (100%) de una espuma amarillenta.

EM (ESI, m/z): 277,1 [M+H⁺].

{1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

Se trató una mezcla del producto intermedio 32.b (102 mg, 0,37 mmoles) y éster 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilico del ácido toluen-4-sulfónico (115 mg, 0,344 mmoles) en DMF (1 ml) con DIPEA (61 µl, 0,37 mmoles) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc, EtOAc/MeOH) dio 75 mg (46%) del compuesto del título como un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 439,7 [M+H⁺].

Ejemplo 33

1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etanona

Se trató una mezcla de (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona (333 mg, 1,2 mmoles) y 2-cloro-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etanona (256 mg, 1,2 mmoles) en DMF (4 ml) con DIPEA (199 µl, 1,2 mmoles) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (hex/EtOAc 1:1, EtOAc) y la cristalización en éter dio 350 mg (65%) del compuesto del título como un sólido amarillento.

EM (ESI, m/z): 453,3 [M+H⁺].

Ejemplo 34

6-{2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se trató una mezcla de (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona (83 mg, 0,3 mmoles) y 6-(2-cloroacetil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona (68 mg, 0,3 mmoles) en DMF (1 ml) con DIPEA (50 µl, 0,3 mmoles) y se agitó la

ES 2 330 670 T3

mezcla a TA durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron. La cristalización en éter dio 113 mg (81%) del compuesto del título como un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 466,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 10,92 (s, 1H); 7,75 (d, $J=8,1$, 1H); 7,69 (dd, $J=8,1$, $J=2,1$, 1H); 7,65-7,55 (m, 2H); 7,16 (d, $J=8,2$, 1H); 7,05 (d, $J=8,2$, 1H); 4,69 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,78-3,6 (m, 3H); 3,05-2,90 (m, 2H); 2,40-2,20 (m, 2H); 2,0-1,9 (m, 2H); 1,8-1,6 (m, 2H).

Ejemplo 35

6-{2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona

Se trató una mezcla de (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona (83 mg, 0,3 mmoles) y 6-(2-cloro-acetil)-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona (72,5 mg, 0,3 mmoles, preparada tal como se describe en el documento WO 02/096907) en DMF (1 ml) con DIPEA (50 μl , 0,3 mmoles) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron. La cristalización en éter y MeOH dio 65 mg (45%) del compuesto del título como un sólido beis.

EM (ESI, m/z): 482,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 36

{1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

36.a) 6-oxiranil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una disolución de 6-metoximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (1 g, 6,1 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió yoduro de trimetilsulfonio (1,28 g, 6,27 mmoles) y KOH (2,39 g, 42,6 mmoles). Se agitó la mezcla a 60°C durante 90 min., se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía sobre SiO_2 (hex/EtOAc 2:1) dio el epóxido como un aceite incoloro (1 g, 92%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,8-6,6 (m, 3H); 4,17 (s, 4H); 3,70-3,66 (m, 1H); 3,05-3,00 (m, 1H); 2,70-2,66 (m, 1H).

36.b) {1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona

Se calentó una mezcla de (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona (83 mg, 0,3 mmoles), 6-oxiranil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (53,5 mg, 0,3 mmoles), perclorato de litio (32 mg, 0,3 mmoles) y carbonato de potasio (42 mg, 0,3 mmoles) en DMF (2 ml) a 80°C durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc/MeOH 9: 1) dio el compuesto del título como un sólido beis (100 mg, 73%, mezcla 4:1 de regioisómeros).

EM (ESI, m/z): 455,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ensayos biológicos

Ensayos *in vitro*

Procedimiento experimental

Estos ensayos se han realizado siguiendo la descripción dada en "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4ª ed.; norma aprobada: documento M7-A4 del NCCLS; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA, EE.UU., 1997". Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM; mg/l) en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes (BBL) mediante un procedimiento de microdilución siguiendo las directrices del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility). El pH del medio de prueba era de 7,2-7,3.

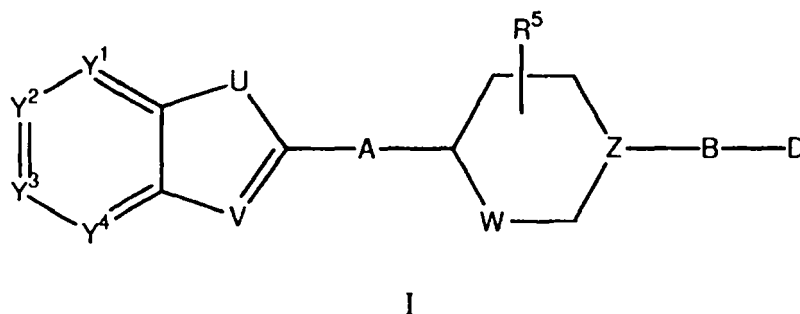
Resultados

Todos los ejemplos se sometieron a prueba frente a varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. En la tabla a continuación en el presente documento se facilitan espectros antibacterianos típicos (CIM en mg/l).

N.º de ejemplo	<i>S. aureus</i> 29213	<i>S. aureus</i> A798	<i>E. faecalis</i> 29212	<i>E. faecium</i> A949	<i>S. pneumoniae</i> 49619	<i>H. influenzae</i> A921	<i>M. catarrhalis</i> A894	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853
1	0,25	0,125	0,5	1	2	0,063	≤ 0,031	0,5	16
4	0,125	0,063	0,5	0,25	1	0,25	≤ 0,031	1	4
23	1	0,5	8	8	4	8	0,25	16	> 16
28	8	1	16	16	16	16	0,125	16	> 16
29	1	2	2	1	4	2	0,125	16	> 16
34	1	2	16	4	16	2	0,25	16	> 16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula I



en la que:

A representa -O-, S, -C(=O)-, -C(=NOR⁶)-;

Z-B representa NCH₂CH₂, NCOCH₂, NCH₂CO, NCH₂CH(OH), CHN(R⁸)CH₂ o CHN(R⁸)CO;

D representa heteroarilo binuclear;

U representa -NH-, -O- o -S-;

V representa -N- o -CH-;

W representa -CH₂-, -O- o -NR⁷-;

Y¹ representa -CR¹- o -N-;

Y² representa -CR²- o -N-;

Y³ representa -CR³- o -N-;

Y⁴ representa -CR⁴- o -N-;

R¹ representa H, metilo, etilo o halógeno;

R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₄, halógeno o alcoxilo C₁-C₄;

R⁵ representa H, alquilo C₁-C₄ o flúor;

R⁶ representa H, alquilo C₁-C₄ o aril-alquilo C₁-C₄;

R⁷ representa H, alquilo C₁-C₄, aril-alquilo C₁-C₄ o -CH₂-COOH;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₄ o -CH₂-COOH;

con las condiciones de que

❖ si Z-B representa NCH₂CH₂, NCOCH₂, NCH₂CO o NCH₂CH(OH), entonces W representa -CH₂-;

❖ si A representa O o S, entonces W representa -CH₂-; y

❖ sólo uno o dos de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ pueden representar N al mismo tiempo;

y los tautómeros, los enantiómeros ópticamente puros, las mezclas de enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros ópticamente puros, las mezclas de diastereoisómeros, los racematos diastereoisoméricos, las mezclas de racematos diastereoisoméricos, las formas meso, las sales farmacéuticamente aceptables, los complejos de disolvente y las formas morfológicas de compuestos de fórmula I.

ES 2 330 670 T3

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es $-C(=O)-$.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z-B es $CH-NH-CH_2$.

4. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que U es $-S-$.

5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es $-CH_2-$.

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y^4 es CR^4 y uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 es $-N-$ mientras que el resto son $-CR^1-$, $-CR^2-$ o $-CR^3-$ respectivamente.

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son $-CH^1-$, $-CR^2-$, $-CR^3-$ y $-CR^4-$ respectivamente.

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^1 es H.

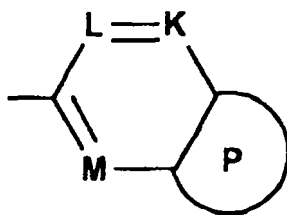
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^2 y R^3 son ambos H.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 es alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 .

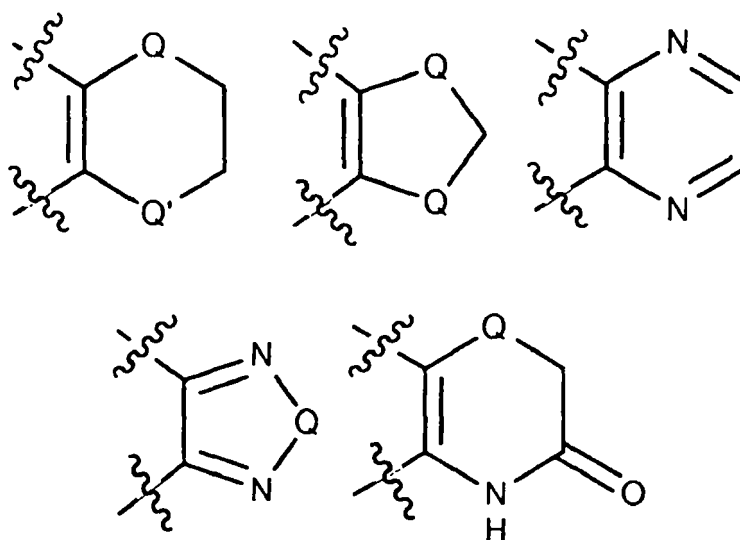
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^5 es H.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^8 es H.

13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que D representa un heteroarilo binuclear de fórmula:



en la que P es un anillo seleccionado de



en los que

Q es $-O-$ o $-S-$ y Q' es $-O-$ o $-S-$;

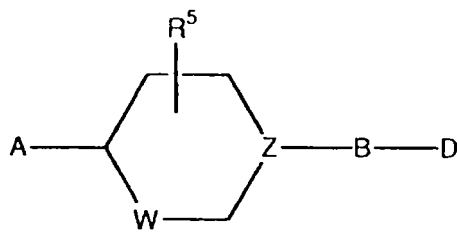
ES 2 330 670 T3

K, L y M son cada uno independientemente -N- o -CR⁹-; y

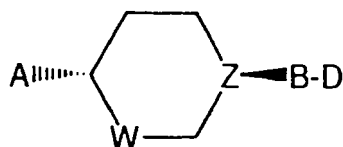
R⁹ es hidrógeno o flúor.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que D se selecciona del grupo constituido por 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo, 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 7-fluoro-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 4H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-3-ona-6-ilo, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo y benzotiazol-2-ilo.

15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 14, en el que W es -O- y el grupo



tiene la siguiente estructura parcial:



16. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que W es -CH₂-, R⁵ es H, Z-B representa CHN(R⁸)CH₂ o CHN(R⁸)CO y los dos sustituyentes A y B tienen configuración trans.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

- 6-{[4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-{[trans-4-(benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- benzotiazol-2-il-{trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona;
- 6-{[trans-4-(4-metil-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- {trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metil-benzotiazol-2-il)-metanona;
- {trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-{[trans-4-(6-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-{[trans-4-(6-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- {trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-{[trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-{[trans-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- {trans-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- {trans-4-[(benzotiazol-2-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- 6-{[trans-4-(4-etoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
- 6-{[trans-4-(4-etoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

ES 2 330 670 T3

- {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-etoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
 - 6-{[*trans*-4-(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - {*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-(4-metoxi-7-metil-benzotiazol-2-il)-metanona;
 - 6-{[*trans*-4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-{[*trans*-4-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - benzo[b]tiofen-2-il-{*trans*-4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-ciclohexil}-metanona;
 - 6-{[*trans*-4-(tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-{[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-({*trans*-4-[(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metoxiimino-metil]-ciclohexilamino}-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - 6-{[*trans*-4-(4-metoxi-benzooxazol-2-carbonil)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-amina;
 - 6-{[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-{[*trans*-4-(4-metoxi-benzotiazol-2-iloxi)-ciclohexilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6-{[6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil}-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6-{[6-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-tetrahidro-piran-3-ilamino]-metil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - (3*R*,6*S*)-6-({6-[hidroxiimino-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metil]-tetrahidropiran-3-ilamino}-metil)-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-3-ona;
 - {1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
 - 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etanona;
 - 6-{2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-{2-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-acetil}-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona;
 - {1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-metanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables.

18. Como medicamento, un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

20. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de infección/infecciones.