

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 994 968**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/20 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2021 PCT/IB2021/054970**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2021 WO21250541**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2021 E 21732126 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 4161927**

(54) Título: **Compuestos espiro como antagonistas del receptor de melanocortina 4 y usos de estos**

(30) Prioridad:

09.06.2020 US 202063036798 P
29.03.2021 US 202163167271 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2025

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.00%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

(72) Inventor/es:

BUTLER, CHRISTOPHER RYAN;
GARNSEY, MICHELLE RENEE;
OGILVIE, KEVIN ALEXANDER;
POLIVKOVA, JANA;
SAMMONS, MATTHEW FORREST;
SMITH, AARON CHRISTOPHER y
YANG, QINGYI

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 994 968 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos espiro como antagonistas del receptor de melanocortina 4 y usos de estos

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos como antagonistas del receptor de melanocortina 4 (MC4R).

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las melanocortinas son péptidos derivados de proopiomelanocortinas (POMC) que se fijan a los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de la familia de receptores de melanocortina y que los activan. Las melanocortinas regulan diversos procesos fisiológicos, que incluyen la función y el comportamiento sexuales, la ingesta de alimentos y el metabolismo. A la fecha, se han identificado cinco receptores de melanocortina (MCR) en mamíferos, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R y MC5R, los cuales se expresan en diversos tejidos. MC1R se expresa específicamente en melanocitos y células de melanoma, MC2R es el receptor de ACTH y se expresa en tejido suprarrenal, MC3R se expresa predominantemente en el cerebro y el sistema límbico, MC4R se expresa ampliamente en el cerebro y la médula espinal y MC5R se expresa en el cerebro y muchos tejidos periféricos, que incluyen piel, tejido adiposo, músculo esquelético y tejido linfoide. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 8.138.188 y Saleh *et al.*, *Front. Pharmacol.*, 2018, 9:560.

MC4R es un receptor transmembrana de siete dominios acoplado a la proteína G expresado principalmente en el hipotálamo, hipocampo y tálamo (Gantz *et al.* 1993 *J. Biol. Chem.* 268:15174~15179). El receptor está implicado en la regulación central del peso corporal: MC4R es activado por la hormona estimulante de α-melanocitos (MSH), que deriva de la proopiomelanocortina, y es inactivado por la proteína relacionada con el gen agouti (AGRP). α-MSH induce la pérdida de peso, mientras que la expresión ectópica de la proteína agouti da como resultado obesidad en los ratones agouti (Fan *et al.* 1993 *Nature* 385:165~168; Lu *et al.* 1994 *Nature* 371:799~802). Evidencia adicional sobre la función de MC4R en la regulación del peso surge tanto de un modelo de inactivación en ratones (Huszar *et al.* 1997 *Cell* 88:131~141) como de mutaciones de haploinsuficiencia en seres humanos (Vaisse *et al.* 1998 *Nat. Genet.* 20:113~114; Yeo *et al.* 1998 *Nat. Genet.* 20:111~112; Hinney *et al.* 1999 *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:1483~1486). En ratones con inactivación de MC4R, se podía discernir un mayor peso corporal a las 5 semanas de edad. A las 15 semanas de edad, las hembras mutantes homocigotas pesaban en promedio el doble que sus compañeros de camada de tipo silvestre, mientras que los machos mutantes homocigotos pesaban ~50 % más que los controles de tipo silvestre. Los ratones heterocigotos para la inactivación de MC4R mostraron un aumento de peso a mitad de camino entre el visto en los compañeros de camada de tipo silvestre y el visto en los mutantes homocigotos, lo que demuestra un efecto de dosis génica de la ablación de MC4R sobre la regulación del peso corporal. La ingesta de alimentos de los mutantes homocigotos aumentó ~50 % en comparación con la de los hermanos de tipo silvestre (Huszar *et al.* 1997 *Cell* 88:131~141). (De Am. J. Hum. Genet., 65:1501~1507, 1999]. Se demostró que la activación de MC4R induce la erección peneana en roedores y se demostró que la inactivación de MC4R produce obesidad (reseña en Hadley, 1999, Ann. NY Acad. Sci., 885:1~21; Wikberg *et al.* 2000, *Pharmacol. Res.*, 42(5), 393~420; y Saleh *et al.*, *Front. Pharmacol.*, 2018, 9:560).

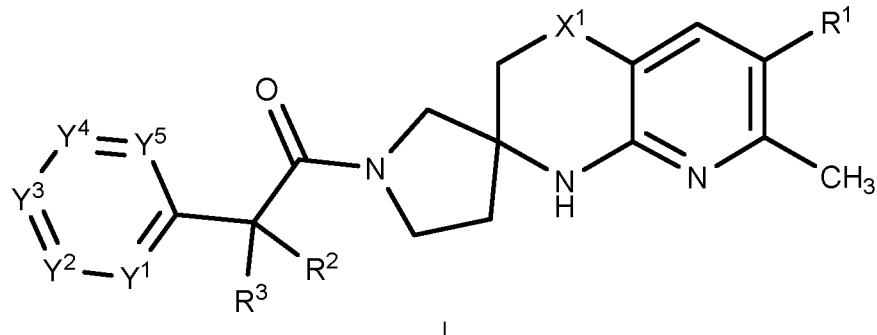
En años recientes, se han informado varios tipos de antagonistas de MC4R de molécula pequeña en la literatura y solicitudes de patente (ver, por ejemplo, WO2010052256; WO2010081666; la patente estadounidense 8.044.068; Chaki *et al.*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1145~1151; Foster *et al.*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1131~1136; Pontillo *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 [2005] 2541~46; Vos *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16[2006] 2302~2305; Tao, *Endocrine Reviews*, 2010, 31[4]:506~543; y Saleh *et al.*, *Front. Pharmacol.*, 2018, 9: 560). Estos antagonistas de MC4R son útiles para tratar y/o prevenir afecciones, enfermedades o trastornos relacionados con MC4R, por ejemplo, caquexia (incluso, por ejemplo, caquexia asociada con una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con cáncer, caquexia asociada con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA], caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, por ejemplo, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva [CHF], caquexia asociada con enfermedad renal crónica [CKD]; caquexia asociada con el tratamiento de una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con el tratamiento de cáncer o caquexia asociada con el tratamiento de insuficiencia cardíaca [por ejemplo, CHF]); anorexia o anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náusea; emesis; pérdida de peso (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria); síndrome del declive; sarcopenia; pérdida muscular; debilidad muscular; fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (por ejemplo, pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático o PTSD); depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad (por ejemplo, sarcopenia que resulta de obesidad crónica); disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria asociada con anorexia o caquexia o sarcopenia o pérdida muscular).

Sigue habiendo la necesidad de antagonistas de MC4R alternativos, por ejemplo, para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y/o mejorados (por ejemplo, más eficaces, más selectivos, menos tóxicos y/o con propiedades biofarmacéuticas mejoradas, tales como estabilidad física; solubilidad; biodisponibilidad oral; estabilidad metabólica adecuada; depuración; semivida) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades o trastornos relacionados con

MC4R, tales como los descritos en la presente. La presente invención se refiere a estos y otros fines importantes.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

- 5 En una forma de realización (Forma de realización A1), la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



- 10 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:
- 15 R¹ es H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo o R^{1a}, en donde cada uno del C₃₋₆ cicloalquilo y el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 C₁₋₄ alquilos seleccionados independientemente, y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^B seleccionados independientemente, en donde cada R^B es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o R^{B1}, o dos R^B adyacentes, junto con los dos átomos formadores de anillos del fenilo al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 20 R^{1a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo, -N(C₁₋₄ alquilo)₂, R^{A1} o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes, junto con los dos átomos formadores de anillos del heteroarilo de 5 o 6 miembros al que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado o un cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 25 R^{A1} es heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 30 R^{B1} es heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 35 X¹ es C(R^X)₂, en donde cada R^X es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;
- 40 cada uno de R² y R³ es independientemente H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₁₋₄ haloalquilo, (C₁₋₄ alcoxi)-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo, en donde cada uno de C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 45 o R² o R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi;
- 50 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴ o N, siempre que no más de 3 de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ sean N; y
- 55 cada R⁴ es independientemente H, halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, -N(C₁₋

C_2 alquilo)₂, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que tiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10 La presente invención también proporciona el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto para su uso en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con MC4R.

15 La afección, enfermedad o trastorno relacionado con MC4R incluye uno seleccionado de caquexia (incluso, por ejemplo, caquexia asociada con una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con cáncer, caquexia asociada con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA], caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, por ejemplo, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva [CHF], caquexia asociada con enfermedad renal crónica [CKD]; caquexia asociada con el tratamiento de una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con el tratamiento de cáncer o caquexia asociada con el tratamiento de insuficiencia cardíaca [por ejemplo, CHF]; anorexia o anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náusea; 20 emesis; pérdida de peso (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria); síndrome del declive; sarcopenia; pérdida muscular; debilidad muscular (por ejemplo, debilidad muscular asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [COPD]); fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (por ejemplo, pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático o PTSD); depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad (por ejemplo, sarcopenia que resulta de obesidad crónica); disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria asociada con anorexia o caquexia o sarcopenia o pérdida muscular).

25 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto para su uso en un procedimiento para antagonizar un receptor de melanocortina-4 (MC4R), procedimiento que incluye poner en contacto el MC4R con el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

30 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación y no restringen la invención como se la reivindica.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una estructura de cristal único ilustrativa del compuesto del Ejemplo 14.

La Figura 2 muestra una estructura de cristal único ilustrativa del compuesto del Ejemplo 15.

40 La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado y representativo de una forma cristalina de P23.

45 La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado y representativo de una forma cristalina de C69.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado y representativo de una forma cristalina de P28.

50 La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado y representativo de una forma cristalina del Ejemplo 14.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

55 La presente invención puede entenderse más fácilmente al referirse a la siguiente descripción detallada de formas de realización de ejemplo de la invención y los ejemplos incluidos allí. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. Debe entenderse que la presente invención no se limita a procedimientos de síntesis específicos de elaboración que, por supuesto, pueden variar. Asimismo, debe entenderse que la terminología que se usa en la presente tiene como finalidad describir solo formas de realización particulares y no pretende ser limitativa. En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a diversos términos que tienen los siguientes significados:

65 Como se usa en la presente en la memoria descriptiva, "un", "uno" o "una" puede significar uno o más. Como se usa en la presente en las reivindicaciones, cuando se usan junto con la expresión "que comprende", las palabras "un", "uno" y "una" pueden significar uno o más de uno. Como se usa en la presente, "otro" puede significar al menos un

segundo o más.

La expresión "alrededor de" se refiere a un término relativo que denota una aproximación de más o menos 10 % del valor nominal al que se refiere, en una forma de realización, a más o menos 5 %, en otra forma de realización, a más o menos 2 %. Para el campo de la presente divulgación, este nivel de aproximación es adecuado a menos que se indique específicamente que el valor requiere un rango más estrecho.

Cuando se usa en la presente, "compuesto" incluye isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas y diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, y formas salinas. El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que, al ser llevado al pH fisiológico o mediante acción enzimática, se convierte en la forma farmacológica deseada).

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, acíclico que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y *ter*-butilo. El contenido de átomos de carbono del alquilo y diversas otras porciones que contienen hidrocarburos se indica con un prefijo que designa una cantidad menor y mayor de átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo C_{i-j} indica una porción con una cantidad de átomos de carbono del número entero "*i*" al número entero "*j*", inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, C₁₋₄ alquilo se refiere a alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos representativos de C₁₋₄ alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo y *ter*-butilo. Como otro ejemplo, C₁₋₄ alquilo se refiere a alquilo de uno o dos átomos de carbono, inclusive (es decir, metilo o etilo). El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

En diversas partes de la presente memoria descriptiva, se divultan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, la expresión "C₁₋₄ alquilo" pretende incluir específicamente C₁ alquilo (metilo), C₂ alquilo (etilo), C₃ alquilo y C₄ alquilo. Como otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" pretende específicamente incluir cualquier grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros.

Como se usa en la presente, la expresión "de *n* miembros", donde *n* es un número entero, describe por lo general la cantidad de átomos formadores de anillos en una porción, donde la cantidad de átomos formadores de anillos es *n*. Por ejemplo, piridinilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y pirazolilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, la expresión "C₁₋₄ alcoxi" o "C₁₋₄ alquiloxi" se refiere a un grupo -O-(C₁₋₄ alquilo); como otro ejemplo, la expresión "C₁₋₂ alcoxi" o "C₁₋₂ alquiloxi" se refiere a un grupo -O-(C₁₋₂ alquilo). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *ter*-butoxi y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente, significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno). Por ejemplo, la expresión "C₁₋₄ haloalquilo" se refiere a un grupo C₁₋₄ alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno); y la expresión "C₁₋₂ haloalquilo" se refiere a un grupo C₁₋₂ alquilo (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -C₂F₅, -CH₂Cl y similares.

"Fluoroalquilo" significa un alquilo como se define en la presente sustituido con uno o más sustituyentes de fluoro (-F) (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de flúor). La expresión "C₁₋₂ fluoroalquilo" se refiere a un grupo C₁₋₂ alquilo (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes de flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de flúor); y la expresión "C₁ fluoroalquilo" se refiere a metilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes de flúor. Los ejemplos de C₁ fluoroalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; algunos ejemplos de C₂ fluoroalquilo incluyen 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, la expresión "C₁₋₄ haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C₁₋₄ haloalquilo); y la expresión "C₁₋₂ haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C₁₋₂ haloalquilo). Como aun otro ejemplo, la expresión "C₁ haloalcoxi" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes de halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es -OCF₃ u -OCHF₂.

Como se usa en la presente, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. Por ejemplo, la expresión " C_{1-2} fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-2} fluoroalquilo); y la expresión " C_1 fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_1 fluoroalquilo). Los ejemplos de C_1 fluoroalcoxi incluyen -O-CH₂F, -O-CH₂F₂ y -O-CF₃. Algunos ejemplos de C_2 fluoroalcoxi incluyen -O-CH₂CHF₂, -O-CH₂-CHF₂, -O-CH₂CF₃, -O-CF₂CH₃ y -O-CF₂CF₃.

5 Como se usa en la presente, el término "hidroxilalquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH. La expresión " C_{1-4} hidroxilalquilo" o " C_{1-4} hidroxialquilo" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH; y la expresión " C_{1-2} hidroxilalquilo" o " C_{1-2} hidroxialquilo" se refiere a un grupo C_{1-2} alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH. Un ejemplo de hidroxilalquilo es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH.

10 Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburos monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos), saturados o insaturados, no aromáticos (por ejemplo, monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o bicíclicos que incluyen sistemas espiro, fusionados o en puente (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo, decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 (por ejemplo, de 3 a 14, de 3 a 10, de 3 a 6, de 3 a 4 o de 4 a 6) átomos de carbono. En algunas formas de realización, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos y/o acumulativos y/o de uno a tres grupos oxo. En algunas formas de realización, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. La expresión " C_{3-4} cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos de C_{3-4} cicloalquilo incluyen ciclopropilo y ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluso arilo y heteroarilo) fusionados al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo o piridinilo de ciclopentano (un cicloalquilo de 5 miembros), ciclopenteno, ciclohexano (un cicloalquilo de 6 miembros), y similares, por ejemplo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo o 1,5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, cada uno de los cuales incluye una porción cicloalquilo de 5 o 6 miembros que está fusionada a un anillo heteroarilo (es decir, el anillo piridinilo). El grupo cicloalquilo o C_{3-4} cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

15 30 La expresión " C_{3-4} cicloalquil- C_{1-4} alquilo-", como se usa en la presente, significa un C_{3-4} cicloalquilo como se define en la presente unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_{1-4} alquilo, como se define en la presente. Algunos ejemplos de C_{3-4} cicloalquil- C_{1-4} alquilo- incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopropilpropilo, 3-ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclobutilpropilo y 3-ciclobutilpropilo.

20 35 Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos [que incluye 2 o más anillos que están fusionados, que incluyen sistemas espiro, fusionados o en puente, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos], saturados o insaturados, no aromáticos de 4 a 15 miembros (tal como un sistema de anillos de 4 a 14 miembros, sistema de anillos de 4 a 12 miembros, sistema de anillos de 5 a 10 miembros, sistema de anillos de 4 a 7 miembros, sistema de anillos de 4 a 6 miembros o sistema de anillos de 5 a 6 miembros), que incluye de 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillos y de 1 a 10 heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N (y opcionalmente P o B cuando está presente). El grupo heterocicloalquilo también puede contener opcionalmente uno o más grupos oxo (es decir, =O) o tiono (es decir, =S). Por ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, no aromáticos de 4 a 7 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Como otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, no aromáticos de 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

40 45 50 Algunos ejemplos de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros incluyen azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, tetrahidrodiazinilo y tetrahidropiranilo (también denominado oxanilo). Algunos ejemplos adicionales de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo), imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-2-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), 2-oxoazepan-3-ilo y similares.

55 60 65 Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillos fusionados o monocíclicos con uno o más miembros del anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillos), cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos formadores de anillos, incluso de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de O, S y N. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener de uno a tres grupos oxo o tiono (es decir, =S).

En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió anteriormente, con 5 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico; la expresión "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió anteriormente, con 6 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico; y la expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió anteriormente, con 5 o 6 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros fusionados que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), pirazinilo, pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo), tienilo, furilo, imidazolilo (por ejemplo, 1*H*-imidazol-4-ilo), pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 2*H*-tetrazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoxazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazolo[5,4-*c*]piridazinilo, isoxazolo[3,4-*c*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo y similares.

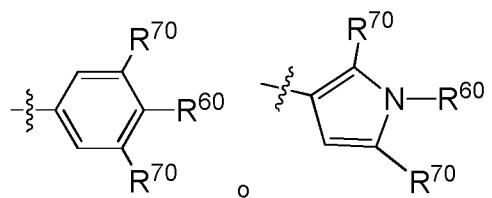
Como se usa en la presente, el compuesto de la Fórmula I como se describe en la presente incluye variables y sustituciones opcionales. Se entiende que no se excede la valencia normal de cada uno de las porciones o átomos designados (opcionalmente sustituidos), y que cualquiera de las sustitucionesopcionales da como resultado un compuesto estable. También se entiende que las combinaciones de sustituyentes y/o variables opcionales son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (unido a través del átomo de N del piperidinilo), piperidin-2-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 2 del piperidinilo), piperidin-3-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 3 del piperidinilo) o piperidin-4-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 4 del piperidinilo). Como otro ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo) o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Como se usa en la presente, el punto de unión de un sustituyente puede estar especificado a fin de indicar la posición en la que el sustituyente está unido a otra porción. Por ejemplo, "(C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-" significa que el punto de unión se produce en la parte "C₁₋₄ alquilo" del "(C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-".

Cuando una porción sustituida u opcionalmente sustituida se describe sin indicar el átomo mediante el cual la porción está unida a un sustituyente, el sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo adecuado de la porción. Por ejemplo, en un "(C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-", un sustituyente en el cicloalquilalquilo [es decir, (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-] puede estar unido a cualquier átomo de carbono en la parte del alquilo o en la parte del cicloalquilo del cicloalquilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

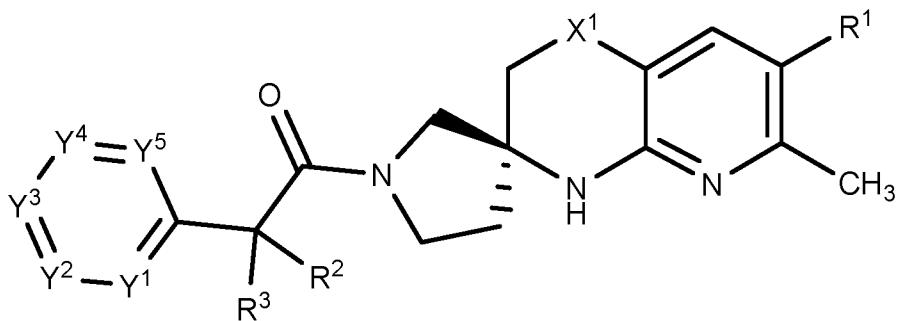
Como se usa en la presente, el término "adyacente", al describir las posiciones relativas de dos grupos sustituyentes en una estructura de anillos, se refiere a dos grupos sustituyentes que están unidos respectivamente a dos átomos formadores de anillos del mismo anillo, en donde los dos átomos formadores de anillos están conectados directamente a través de un enlace químico. Por ejemplo, en cada una de las siguientes estructuras:



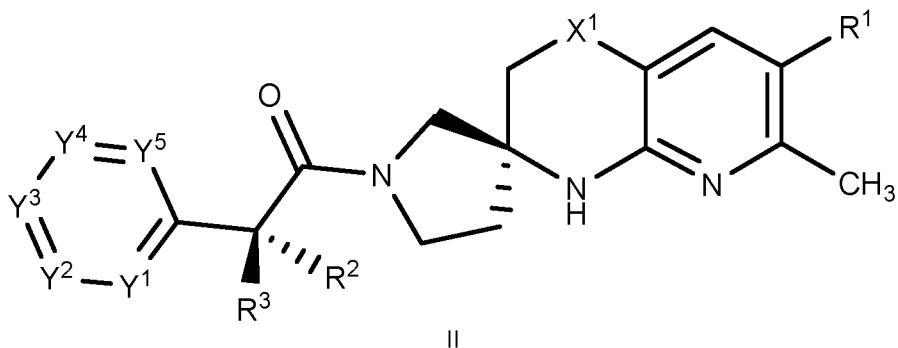
cualquiero de los dos grupos R⁷⁰ es un grupo adyacente de R⁶⁰.

"Mamíferos" se refiere a animales vertebrados de sangre caliente caracterizados por la secreción de leche en las hembras para la alimentación de las crías, tales como cobayos, ratones, ratas, jiribos, gatos, conejos, perros, ganado, cabras, ovejas, caballos, monos, chimpancés y seres humanos.

- 5 La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa que la sustancia (por ejemplo, los compuestos de la invención) y cualquier sal de esta, o una composición que contenga la sustancia o sal de la invención, es adecuada para la administración a un paciente.
- 10 Como se usan en la presente, las expresiones "solvente inerte a la reacción" y "solvente inerte" se refieren a un solvente o una mezcla de estos que no interactúa con los reactivos, intermediarios, productos o materiales de inicio de una manera que perjudique el rendimiento del producto deseado.
- 15 Como se usa en la presente, el término "selectividad" o "selectivo" se refiere a un mayor efecto de un compuesto en un primer ensayo, en comparación con el efecto del mismo compuesto en un segundo ensayo. Por ejemplo, en compuestos "selectivos para intestino", el primer ensayo es para la semivida del compuesto en el intestino y el segundo ensayo es para la semivida del compuesto en el hígado.
- 20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular; (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular; o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en la presente.
- 25 La expresión "que trata" y los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente, abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo, que incluye revertir, aliviar o ralentizar la progresión de la enfermedad (o trastorno o afección) o cualquier daño tisular asociado con uno o más síntomas de la enfermedad (o trastorno o afección).
- 30 Como se usa en la presente, la expresión "poner en contacto" o "puesta en contacto" se refiere a juntar las porciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" MC4R con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero, tal como un ser humano, que tiene el MC4R, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el MC4R.
- 35 La Forma de realización A2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este es un compuesto de la Fórmula Ia:



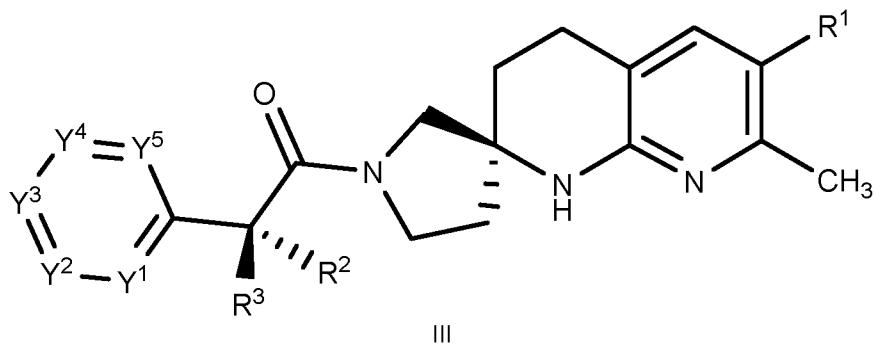
- 40 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y en donde las variables R¹, R², R³, X¹, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ se definen de la misma manera que las de la Forma de realización A1.
- 45 La Forma de realización A3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1 o A2, en donde el compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este es un compuesto de la Fórmula II:



5 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y en donde las variables R¹, R², R³, X¹, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ se definen de la misma manera que las de la Forma de realización A1.

La Forma de realización A4 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde el compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este es un compuesto de la Fórmula III:

10



15 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y en donde las variables R¹, R², R³, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ se definen de la misma manera que las de la Forma de realización A1.

La Forma de realización A5 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde:

20 R¹ es H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 4 C₁₋₄ alquilos o R^{1a};

25 R^{1a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros al que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

30 La Forma de realización A6 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es H, halógeno o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

35 La Forma de realización A7 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es H o halógeno.

40 La Forma de realización A8 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es H.

La Forma de realización A9 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es halógeno (por ejemplo, Cl).

La Forma de realización A10 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolino) opcionalmente sustituido con de 1 a 4 C₁₋₄ alquilos.

- 5 La Forma de realización A11 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es R^{1a}.

La Forma de realización A12 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde:

- 10 R¹ es R^{1a}; y
 15 R^{1a} es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 6 miembros al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 20 La Forma de realización A13 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A11 o A12, en donde R^{1a} es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 25 La Forma de realización A14 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A11 o A12, en donde R^{1a} es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

- 30 La Forma de realización A15 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A12 a A14, en donde cada uno de los átomos formadores de anillos del heteroarilo de 5 miembros de R^{1a} es un átomo de carbono o nitrógeno.

- 35 La Forma de realización A16 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A11, en donde R^{1a} es pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3-tiazolilo, imidazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo.

- 40 La Forma de realización A17 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A11, en donde R^{1a} es 1H-pirazol-4-il, 1H-1,2,4-triazol-3-il, 2H-1,2,3-triazol-4-il, 2H-tetrazol-5-il, 1,2-tiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,3-tiazol-2-il, 1,3-tiazol-4-il, 1H-imidazol-4-il, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo.

- 45 La Forma de realización A18 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde:

50 R¹ es R^{1a}; y

- 55 R^{1a} es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 6 miembros al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 60 La Forma de realización A19 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A18, en donde dos R^A son adyacentes y, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 5 miembros a los que están unidos, forman

un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; y en donde cada uno de los R^A restantes, si están presentes, es independientemente halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 5 La Forma de realización A20 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A18, en donde dos R^A
 10 son adyacentes y, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 5 miembros a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; y en donde cada uno de los R^A restantes, si están presentes, es independientemente halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.
- 15 La Forma de realización A21 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a
 20 A4, en donde:

R¹ es R^{1a}; y

- 25 R^{1a} es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes, junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 6 miembros al que están unidos, forman un anillo de benceno fusionado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 30 La Forma de realización A22 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A21, en donde R^{1a} es
 35 un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en donde cada uno del C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi.

- 40 La Forma de realización A23 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A21, en donde R^{1a} es
 45 un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, y en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

- 50 La Forma de realización A24 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a
 55 A23, en donde cada uno de los átomos formadores de anillos del heteroarilo de 6 miembros de R^{1a} es un átomo de carbono o nitrógeno. En una forma de realización adicional, 1, 2 o 3 de los átomos formadores de anillos del heteroarilo de 6 miembros de R^{1a} son átomos de nitrógeno (y el resto de los átomos formadores de anillos son átomos de carbono).

- 50 La Forma de realización A25 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a
 55 A23, en donde R^{1a} es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

- 55 La Forma de realización A26 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a
 60 A23, en donde R^{1a} es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

- 60 La Forma de realización A27 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a
 65 A23, en donde R^{1a} es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

- 65 La Forma de realización A28 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a
 70 A23, en donde R^{1a} es pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo.

La Forma de realización A29 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A21 a A23, en donde R^{1a} es pirimidin-2-il.

- 5 La Forma de realización A30 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con 3 o 4 R^B seleccionados independientemente, en donde dos R^B adyacentes, junto con los dos átomos formadores de anillos del fenilo al que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ haloalcoxi; y en donde cada uno de los R^B restantes es independientemente halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo;

10 La Forma de realización A31 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A30, en donde R¹ es 1,2-benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazol-6-ilo) o 1,3-benzotiazolilo (por ejemplo, 1,3-benzotiazol-5-ilo), cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo.

15 La Forma de realización A32 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A4, en donde R¹ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con R^{B1} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo.

20 La Forma de realización A33 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A32, en donde R^{B1} es 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), 1,2,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo) o 1,3-oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-5-ilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo.

25 La Forma de realización A34 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3 y A5 a A33, en donde X¹ es CH₂.

30 La Forma de realización A35 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3 y A5 a A33, en donde X¹ es CH(CH₃).

35 La Forma de realización A36 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde cada uno de R² y R³ es independientemente H, F o C₁₋₄ alquilo.

40 La Forma de realización A37 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde cada uno de R² y R³ es independientemente H, F o C₁₋₂ alquilo.

45 La Forma de realización A38 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde cada uno de R² y R³ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo.

50 La Forma de realización A39 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde cada uno de R² y R³ es independientemente H o C₁₋₂ alquilo.

55 La Forma de realización A40 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde cada uno de R² y R³ es independientemente H o metilo.

60 La Forma de realización A41 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde R² es C₁₋₄ alquilo y R³ es H.

65 La Forma de realización A42 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H.

70 La Forma de realización A43 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A35, en donde R² es metilo y R³ es H.

75 La Forma de realización A44 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A43, en donde cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴.

80 La Forma de realización A45 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A43, en donde uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es N, y cada uno del resto es independientemente CR⁴.

85 La Forma de realización A46 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A43, en donde Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴.

- La Forma de realización A47 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A43, en donde dos de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son N, y cada uno del resto de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴.
- 5 La Forma de realización A48 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A43, en donde Y¹ es N, Y³ es N, y cada uno de Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴.
- 10 La Forma de realización A49 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A48, en donde cada R⁴ es independientemente H, halógeno, C₁₋₂ alquilo, C₁₋₂ haloalquilo, -N(C₁₋₄ alquilo)₂, C₁₋₂ alcoxi o C₁₋₂ haloalcoxi.
- 15 La Forma de realización A50 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A48, en donde cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, -CH₃, C₁ fluoroalquilo, -OCH₃ o C₁ fluoroalcoxi.
- 20 La Forma de realización A51 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A48, en donde cada R⁴ es independientemente H, halógeno o C₁₋₂ alcoxi.
- La Forma de realización A52 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A48, en donde cada R⁴ es independientemente H, F, Cl u -OCH₃.
- 25 La Forma de realización A53 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A48, en donde cada R⁴ es independientemente H, F u -OCH₃.
- 30 La Forma de realización A54 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- R¹ es R^{1a};
- 35 R^{1a} es pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3-tiazolilo, imidazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo;
- 40 X¹ es CH₂ o CH(CH₃);
- R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H;
- uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es N, y cada uno del resto de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
- 45 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, -CH₃, C₁ fluoroalquilo, -OCH₃ o C₁ fluoroalcoxi.
- La Forma de realización A55 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- 45 R¹ es R^{1a};
- 50 R^{1a} es 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo o tetrazolilo (por ejemplo, 2H-tetrazol-5-ilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi y C₃₋₄ cicloalquilo;
- 55 X¹ es CH₂;
- R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H;
- Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
- 60 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, -CH₃, C₁ fluoroalquilo, -OCH₃ o C₁ fluoroalcoxi.
- La Forma de realización A56 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- 65 R¹ es R^{1a};
- R^{1a} es tetrazolilo (por ejemplo, 2H-tetrazol-5-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi

o C₃₋₄ cicloalquilo (por ejemplo, R^{1a} es 2*H*-tetrazol-5-ilo sustituido con C₁₋₄ alquilo, tal como metilo);

X¹ es CH₂;

5 R² es metilo y R³ es H;

Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y

10 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl u -OCH₃.

La Forma de realización A57 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:

15 R¹ es R^{1a};

R^{1a} es pirazolilo (por ejemplo, 1*H*-pirazol-4-il) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo (por ejemplo, R^{1a} es 1*H*-pirazol-4-il sustituido con C₁₋₄ alquilo, tal como metilo);

20 X¹ es CH₂;

R² es metilo y R³ es H;

Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y

25 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl u -OCH₃ (por ejemplo, cada R⁴ es independientemente H, F u -OCH₃).

La Forma de realización A58 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:

30 R¹ es R^{1a};

R^{1a} es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo;

X¹ es CH₂ o CH(CH₃);

40 R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H;

uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es N, y cada uno del resto de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y

45 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, -CHF₂ u -OCH₃.

La Forma de realización A59 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:

50 R¹ es R^{1a};

R^{1a} es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo;

55 X¹ es CH₂;

R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H;

Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y

60 cada R⁴ es independientemente H, F u -OCH₃.

La Forma de realización A60 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:

65 R¹ es R^{1a};

R^{1a} es pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo (por ejemplo, R^{1a} es pirimidin-2-ilo no sustituido);

- 5 X¹ es CH₂;
- 10 R² es metilo y R³ es H;
- 15 Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
cada R⁴ es independientemente H, F, Cl u -OCH₃ (por ejemplo, cada R⁴ es independientemente H, F u -OCH₃).
La Forma de realización A61 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- 20 R¹ es R^{1a};
- 25 R^{1a} es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo (por ejemplo, R^{1a} es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo no sustituido);
- 30 X¹ es CH₂;
- 35 R² es metilo y R³ es H;
- 40 Y³ es N, y cada uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
cada R⁴ es independientemente H, F, Cl u -OCH₃ (por ejemplo, cada R⁴ es independientemente H, F u -OCH₃).
La Forma de realización A62 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- 45 R¹ es R^{1a};
- 50 R^{1a} es piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi o C₃₋₄ cicloalquilo;
- 55 X¹ es CH₂ o CH(CH₃);
- 60 R² es C₁₋₂ alquilo y R³ es H;
- 65 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
cada uno de R⁴ es independientemente H, F, Cl,-CH₃, -CF₃, -CHF₂ u -OCH₃.
La Forma de realización A63 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A3, en donde:
- 70 R¹ es H;
- 75 X¹ es CH₂ o CH(CH₃);
- 80 cada uno de R² y R³ es independientemente H o C₁₋₂ alquilo (por ejemplo, cada uno de R² y R³ es H);
- 85 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR⁴; y
cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CHF₂ u -OCH₃ (por ejemplo, cada R⁴ es independientemente H o F, por ejemplo, uno de R⁴ es F y cada uno de los R⁴ restantes es H).
La Forma de realización A64 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A1) proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 201 de la sección de EJEMPLOS o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (o el compuesto parental de este cuando el compuesto de ejemplo, por ejemplo, es una sal) descrito en la presente.
- 90 La Forma de realización A65 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A1) proporciona un

compuesto seleccionado de

2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

5 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

10 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

15 1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona;

20 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona;

25 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

30 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

35 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona; y

40 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona,

45 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

50 La Forma de realización A66 (una forma de realización adicional de la Forma de realización 1) proporciona un compuesto seleccionado de

(2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

55 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

60 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

65 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona;

(2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

(2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

(2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

(2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona; y

(2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona,

70 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

La Forma de realización A67 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A1) proporciona un compuesto seleccionado de:

- 5 (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1;
- 10 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1;
- 15 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2;
- 20 1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-1;
- 25 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1;
- 30 (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;
- (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;
- 35 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

- 35 La Forma de realización A68 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A1) proporciona un compuesto que es (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.
- 40 La Forma de realización A69 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A1) proporciona un compuesto que es (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona.
- 45 La Forma de realización A70 (una forma de realización adicional de la Forma de realización A69) proporciona una forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona. En una forma de realización adicional de la Forma de realización A70, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , seleccionado de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$.
- 50 En una forma de realización adicional de la Forma de realización A70, la forma cristalina es la Forma I descrita en el Ejemplo 14 en la presente. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $8,7 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $11,1 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $13,3 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; y $11,1 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$.
- 60 En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos

- picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$.
- En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1.
- En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
- Cada forma de realización, ejemplo o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos puede reivindicarse individualmente o agruparse en cualquier combinación con cualquier cantidad de las formas de realización descritas en la presente.
- El compuesto espirocíclico de la Fórmula I (que incluye además un compuesto de la Fórmula Ia, II o III) de la invención puede usarse en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, usos y procedimientos de la invención descrita en la presente.
- El compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la presente invención es un antagonista de MC4R. Por lo tanto, la presente invención proporciona además un procedimiento para antagonizar MC4R (ya sea *in vitro* o *in vivo*) que comprende poner en contacto (incluso incubar) el MC4R con el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (tal como uno seleccionado de las Formas de realización A1 - A70 o los Ejemplos 1–201 en la presente) descrito en la presente.
- La cantidad del compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este utilizada en cualquiera de los procedimientos (o usos) de la presente invención es eficaz para antagonizar MC4R.
- Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto (tal como uno seleccionado de las Formas de realización A1 - A70 o los Ejemplos 1–201 en la presente) como un medicamento, particularmente en donde el medicamento es para usar en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con MC4R, que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz.
- Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto (tal como uno seleccionado de las Formas de realización A1 - A70 o los Ejemplos 1–201 en la presente) en la elaboración de un medicamento para tratar una afección, enfermedad o trastorno relacionado con MC4R, que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz.
- Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto (tal como uno seleccionado de las Formas de realización A1 - A70 o los Ejemplos 1–201 en la presente) como un medicamento, particularmente en donde el medicamento es para usar en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno seleccionado de caquexia (incluso, por ejemplo, caquexia asociada con una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con cáncer, caquexia asociada con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA], caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, por ejemplo, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva [CHF], caquexia asociada con enfermedad renal crónica [CKD]; caquexia asociada con el tratamiento de una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con el tratamiento de cáncer o caquexia asociada con el tratamiento de insuficiencia cardíaca [por ejemplo, CHF]); anorexia o anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náusea; emesis; pérdida de peso (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria); síndrome del declive; sarcopenia; pérdida muscular; debilidad muscular; fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (por ejemplo, pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático o PTSD); depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad (por ejemplo, sarcopenia que resulta de obesidad crónica); disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria asociada con anorexia o caquexia o sarcopenia o pérdida muscular), que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.
- Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto (tal como uno seleccionado de las Formas de realización A1 - A70 o los Ejemplos 1–201 en la presente) para la elaboración de un medicamento para tratar una afección, enfermedad

- o trastorno seleccionado de caquexia (incluso, por ejemplo, caquexia asociada con una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con cáncer, caquexia asociada con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [SIDA], caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, por ejemplo, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva [CHF], caquexia asociada con enfermedad renal crónica [CKD]; caquexia asociada con el tratamiento de una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con el tratamiento de cáncer o caquexia asociada con el tratamiento de insuficiencia cardíaca [por ejemplo, CHF]; anorexia o anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náusea; emesis; pérdida de peso (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria); síndrome del declive; sarcopenia; pérdida muscular; debilidad muscular; fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (por ejemplo, pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático o PTSD); depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad (por ejemplo, sarcopenia que resulta de obesidad crónica); disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria asociada con anorexia o caquexia o sarcopenia o pérdida muscular), que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto.
- Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, así como las mezclas de estos, que incluyen mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, las formas *cis*- y *trans*-, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.
- Se pueden obtener compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) en una forma enriquecida enantioméricamente mediante cromatografía, por lo general cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía de fluido supercrítico (SFC), en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, por lo general de 2 a 20 % y de 0 a 5 % de una alquilamina, por lo general 0,1 % de dietilamina (DEA) o isopropilamina. De la concentración del eluyente se obtiene la mezcla enriquecida. En el caso en el que se usa SFC, la fase móvil puede consistir en un fluido supercrítico, por lo general dióxido de carbono, que contiene 2-50 % de un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol.
- Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, tales como cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrolización) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse con una columna de HPLC quiral. De manera alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse con un material de inicio ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica con sustratos, catalizadores, solventes o reactivos ópticamente activos, o mediante la conversión de un estereoisómero en otro mediante transformación asimétrica.
- En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la Fórmula I pueden representarse en la presente con una línea continua (—), una línea ondulada (~~~~~), una cuña continua (——) o una cuña punteada (·····). El uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos pretende indicar que están incluidos todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero que se muestra. El uso de una línea ondulada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que la estereoquímica es desconocida (a menos que se indique lo contrario). Es posible que los compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de estos. El uso de una línea continua para representar enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tienen como fin indicar la presencia de una mezcla de diastereómeros.
- Cuando los compuestos de la presente invención tienen dos o más centros estereogénicos y se proporciona la estereoquímica absoluta o relativa en el nombre, las designaciones R y S se refieren respectivamente a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas convencionales de numeración de la IUPAC para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros estereogénicos y no se indica estereoquímica alguna en el nombre o la estructura, se entiende que el nombre o la estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluso la forma racémica.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden contener enlaces doble tipo olefina. Cuando tales enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de estas. El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (ya sea ambos "arriba" o ambos "abajo"). De manera análoga, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (los sustituyentes se encuentran en lados opuestos del anillo).
- 10 También es posible que los intermediarios y los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir a través de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imin-enamina.
- 15 Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones enlazantes.
- 20 En el alcance de los compuestos reivindicados de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I, incluso los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.
- 25 La presente invención incluye todos los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza.
- 30 Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I , ^{124}I e ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .
- 35 Ciertos compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin debido a su sencilla incorporación y sus fáciles medios de detección.
- 40 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias.
- 45 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.
- 50 Los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos etiquetados de manera isotópica adecuados en lugar de los reactivos no etiquetados empleados anteriormente.
- 55 Los compuestos de la presente invención pueden aislar y usarse *per se*, o, cuando sea posible, en la forma de su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto, o mediante el tratamiento por separado del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y el aislamiento de la sal así formada.
- 60 Las sales comprendidas en la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a los compuestos de la presente invención que, en general, se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado para obtener una sal del compuesto de la invención que es adecuada para la administración a un paciente. Se forman sales de adición ácida adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Ver, por ejemplo, Berge, *et al.* *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977);

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

- Los compuestos de la Fórmula I, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, pueden existir en forma tanto no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.
- Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; ver *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.
- Cuando el solvente o agua está fijado estrechamente, el complejo puede tener una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua está fijado débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.
- También se incluyen en el alcance de la invención complejos de múltiples componentes (que no son sales ni solvatos), en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estoquiométricas o no estoquiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se fijan entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, recristalización de solventes o molienda física de los componentes en forma conjunta; ver O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896 (2004). Se puede encontrar una reseña general de complejos de múltiples componentes en Halebian, *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 (1975).
- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se definieron anteriormente en la presente, polimorfos e isómeros de estos (incluso isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se los define más adelante en la presente y compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como profármacos. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden tener poca actividad farmacológica o ninguna en absoluto por sí mismos pueden, cuando se los administra en el cuerpo o sobre este, convertirse en compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". (Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series [T Higuchi y W Stella] y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 [ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association]).
- Por ejemplo, se pueden producir profármacos reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con ciertas porciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio como "proporciones", como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).
- Algunos ejemplos de tales profármacos incluyen:
- (i) donde el compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éster de este, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con (C₁-C₆)alcanoiloximetil; o un éster de fosfato (-O-PO₃H₂) o éster de sulfato (-O-SO₃H) o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos; y
 - (ii) una amida o carbamato de la funcionalidad amino presente en la Fórmula (I) o (II), en donde el hidrógeno del grupo amino NH está reemplazado con (C₁-C₁₀)alcanoílo o (C₁-C₁₀)alcoxicarbonilo, respectivamente.
- También se describen metabolitos activos de los compuestos de la Fórmula I (incluso profármacos) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco, a menudo por oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:
- (i) donde el compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de este (-CH₃ -> -CH₂OH) y

(ii) donde el compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de este (-OR → -OH).

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma de cristal (denominados por lo general "polimorfos"). Los polimorfos pueden prepararse mediante cristalización en distintas condiciones, por ejemplo, mediante el uso de diferentes solventes o mezclas de solventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que varían de un enfriamiento muy rápido a uno muy lento durante la cristalización. También se pueden obtener polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto de la presente invención, seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de RMN con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

10 En general, los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos que incluyen procesos análogos a los que se conocen en el campo de la química, en particular, en función de la descripción de la presente. Ciertos procesos para la elaboración de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran con los siguientes esquemas de reacción. Se pueden describir otros procesos en la sección experimental. A continuación se detallan esquemas de síntesis específicos para la preparación de los compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Debe observarse que los tetrazoles son generalmente un grupo funcional de alta energía y se debe tener cuidado en la síntesis y la manipulación 15 de las moléculas que contienen tetrazol.

20 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías de síntesis que incluyen procesos análogos a los que se conocen en las artes químicas, en particular en función de la descripción contenida en la presente. Por lo general, los materiales de inicio están disponibles a través de fuentes comerciales, tales como MilliporeSigma (Milwaukee, WI) o se preparan con facilidad mediante procedimientos conocidos por las personas del oficio de nivel medio (por ejemplo, se preparan mediante procedimientos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York [1967-1999 ed.] o *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, junto con sus suplementos [también 25 disponibles en la base de datos en línea *Beilstein*]). Muchos de los compuestos usados en la presente se relacionan con, o derivan de, compuestos en los que hay un gran interés científico y una gran necesidad comercial y, en consecuencia, muchos de tales compuestos están disponibles en el comercio o se informan en la literatura o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias habitualmente disponibles mediante procedimientos que se informan 30 en la literatura.

35 En la preparación de los compuestos de la Fórmula I o sus sales, se observa que algunos de los procedimientos de preparación descritos en la presente pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en precursores de la Fórmula I). La necesidad de tal protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección la puede determinar con facilidad una persona del oficio de nivel medio. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también se encuentra dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Se puede encontrar una descripción general de los grupos protectores y su uso en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5.^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 2014. Por ejemplo, ciertos compuestos contienen 40 funcionalidades de aminas primarias o ácido carboxílico que pueden interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula, si no se protegen. En consecuencia, esas funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado que se puede retirar en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como *N*-ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmelenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas, y ésteres de bencilo o alquilo inferior para ácidos carboxílicos) que, en general, no reaccionan químicamente en las condiciones de 45 reacción descritas y se pueden retirar sin la alteración química de otra funcionalidad en los compuestos de la Fórmula I.

50 Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorearse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, visible con UV), espectrometría de masa, o mediante procedimientos cromatográficos, tales como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

55 Los compuestos de la Fórmula I, las sales y los intermediarios de estos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y el análisis adjunto. Los esquemas de reacción descritos a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención contienen un solo centro quiral con designación estereoquímica (R o S) y otros contendrán dos centros quirales con designación estereoquímica (R o S) distintos. Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que la mayoría de las transformaciones de síntesis pueden realizarse de manera similar si los materiales están enantioenriquecidos o son racémicos. Además, la resolución al material activo ópticamente deseado puede ocurrir en cualquier punto deseado en la secuencia mediante 60 65

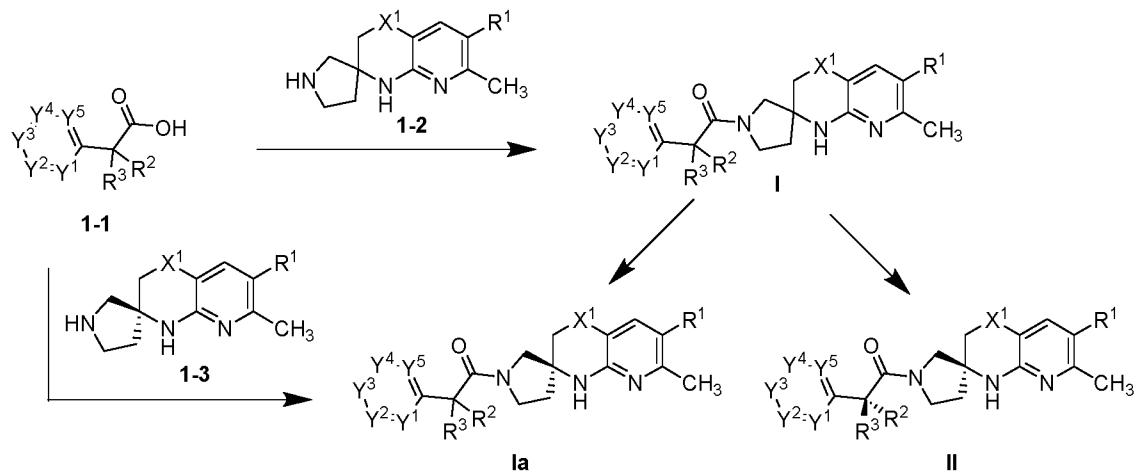
procedimientos conocidos, tales como los descritos en la presente y en la literatura química.

A menos que se indique lo contrario, R¹, R², R³, X¹, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, y la Fórmula estructural I (incluso, por ejemplo, la, II) en los esquemas de reacción y el análisis que sigue son como se definen en la presente o consistentes con los descritos en la presente. En general, los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos que incluyen procesos análogos a los que se conocen en el campo de la química, en particular, en función de la descripción de la presente. Ciertos procesos para la elaboración de los compuestos de la presente invención e intermediarios de estos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran con los siguientes esquemas de reacción. Se describen otros procesos en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en la presente (incluso la descripción correspondiente) son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En los siguientes Esquemas de reacción, las variables X^c, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, LG¹, LG², LG³, LG⁴, PG¹, PG², PG³, PG⁴, PG⁵, PG⁶, PG⁷ y PG⁸ son como se describen en la presente o son consistentes con las descritas en las reivindicaciones de la Fórmula I a menos que se indique lo contrario. Para cada una de las variables, su significado sigue siendo igual al descrito inicialmente a menos que se indique lo contrario en un caso posterior.

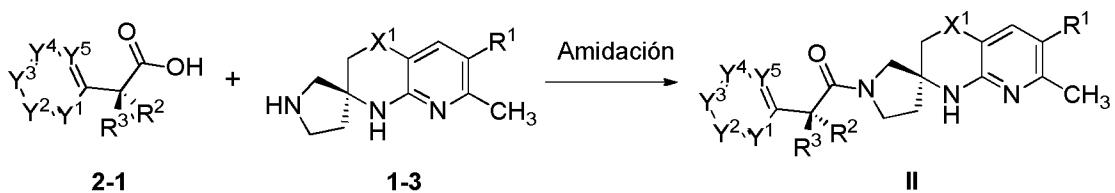
El Esquema 1 se refiere a la síntesis de compuestos de las Fórmulas I, Ia y II. Los ácidos de la Fórmula 1-1 pueden hacerse reaccionar con aminas de la Fórmula 1-2 (o sales de estas) mediante el uso de condiciones de amidación estándar con reactivos de acoplamiento tales como 1,1'-carbonildiimidazol, 2,4,6-tríodo de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosinano (T3P), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) u otros para obtener compuestos de la Fórmula I. De manera alternativa, los ácidos de la Fórmula 1-1 pueden hacerse reaccionar con aminas de la Fórmula 1-3 de manera análoga para formar compuestos de la Fórmula Ia. Los ácidos de la Fórmula 1-1 pueden adquirirse, sintetizarse como se describe en *Org. Process Res. Dev.* 1997, 1, 72, o sintetizarse como se describe en la presente. Las aminas de la Fórmula 1-2 pueden sintetizarse como se describe en la presente. Los compuestos de la Fórmula I que contienen mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía de fluido supercrítico o chromatografía de fase inversa con una columna quiral cuando sea necesario separarlas en diastereómeros o enantiómeros individuales según se deseé para producir compuestos de la Fórmula Ia o II.

Esquema 1



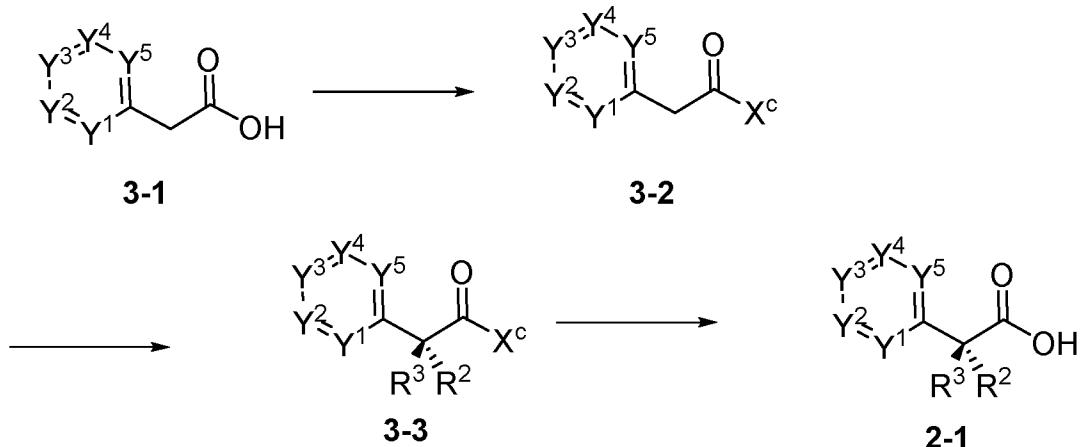
El Esquema 2 describe una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula II cuando se usa un solo enantiómero de ácidos de la Fórmula 2-1 (un subtipo de ácidos de la Fórmula 1-1). Algunos ácidos de la Fórmula 2-1 pueden racemizarse o epimerizarse en algunas condiciones de amidación general descritas en el Esquema 1. En su lugar, al emplear temperaturas menores, mediante el uso de solventes que ayudan a disolver los reactivos, mediante el uso de aditivos tales como sales de piridinio o imidazolio, u otros procedimientos descritos en *Org. Process Res. Dev.* 2016, 20, 140; *Org. Lett.* 2012, 14, 1970; u *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13, 106, o mediante el uso de la base libre de aminas de la Fórmula 1-3, el alto exceso enantiomérico puede retenerse a lo largo de la reacción. De manera alternativa, si se usan las condiciones generales, o si se produce epimerización o racemización, la mezcla de diastereómeros formada puede separarse mediante cromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o puede separarse como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución típicas para formar compuestos de la Fórmula II.

Esquema 2



El Esquema 3 describe un procedimiento para sintetizar ácidos de la Fórmula 2-1 selectivamente como un solo enantiómero. Los ácidos de la Fórmula 3-1 pueden adquirirse o sintetizarse mediante procedimientos descritos en la literatura o en la presente y se los puede hacer reaccionar con un auxiliar quiral conocido (X^c), tal como tipo Evans (oxazolidinonas ópticamente puras), tipo Myers (derivado de pseudoefedrina) u otros descritos en la literatura para formar intermediarios de la Fórmula 3-2. El tratamiento de los compuestos de la Fórmula 3-2 con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio o similares y un haluro de alquilo (cuando R^2 y/o R^3 son un grupo alquilo) u otros electrófilos como *N*-fluorobencensulfonimida (cuando R^2 y/o R^3 son un flúor) puede formar compuestos de la Fórmula 3-3 en alto exceso diastereomérico. Las condiciones de hidrólisis del grupo X^c en los compuestos de la Fórmula 3-3 dependen de las propiedades individuales, pero a menudo se pueden usar reactivos (bases inorgánicas) tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio puro o acuoso con o sin peróxido de hidrógeno y solventes prácticos como metanol, etanol u otros, o solventes apróticos como tetrahidrofurano, entre otros, para formar compuestos de la Fórmula 2-1.

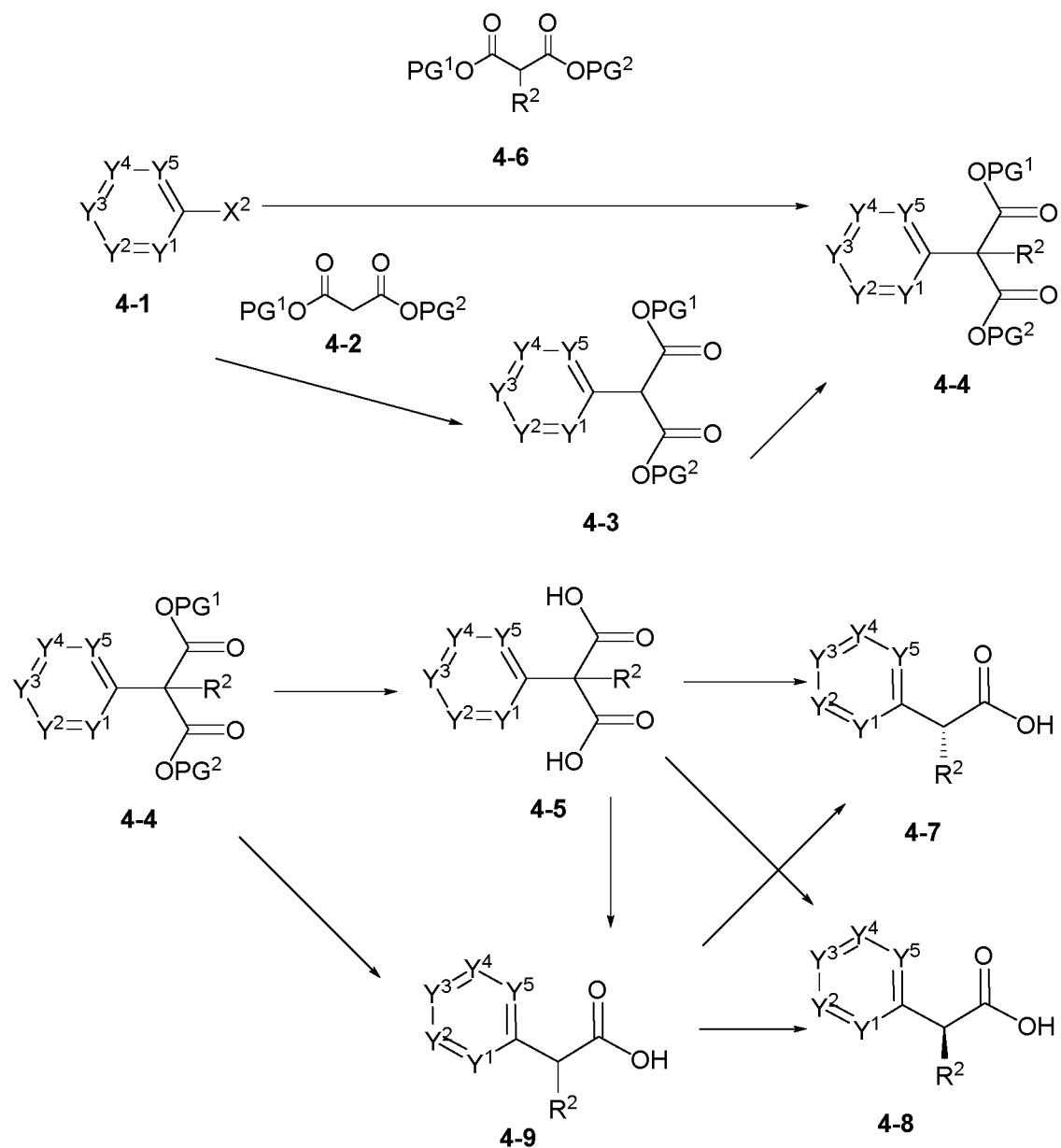
Esquema 3



El Esquema 4 describe procedimientos que podrían usarse para sintetizar ácidos de la Fórmula 4-9 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 1-1), 4-7 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 2-1) o 4-8 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 2-1). Los compuestos de arilo o heteroarilo de la Fórmula 4-1 [donde X^2 es un haluro (por ejemplo, F, Cl, Br o I) o un grupo saliente tal como $-OTf$] pueden hacerse reaccionar con malonatos desprotegidos de la Fórmula 4-2 (donde PG^1 puede ser metilo, etilo, *tert*-butilo, bencilo, *p*-metoxibencilo u otros y PG^2 puede ser un grupo protector eliminado de manera ortogonal seleccionado de las mismas opciones o podría ser el mismo grupo protector) mediante el uso de condiciones de S_NAr o mediante acoplamiento cruzado mediante el uso de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II) o tris(dibencilidénacetón)dipaladio(0) [$Pd_2(dba)_3$] u otros con un rango de ligandos de fosfina disponibles o un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (I) o un ligando ácido tal como ácido 2-picilínico como se describe en *Org. Lett.* 2007, 9, 3469 para obtener intermediarios de la Fórmula 4-3. Los compuestos de la Fórmula 4-3 podrían tratarse con una base adecuada tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares y alquilarse posteriormente con reactivos de alquilación tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo u otros, agentes de fluorinación tales como *N*-fluorobencensulfonimida u otros electrófilos para obtener compuestos de la Fórmula 4-4. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 4-1 pueden hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula 4-6 para formar directamente compuestos de la Fórmula 4-4 (en condiciones similares a las de la transformación de los compuestos de la Fórmula 4-1 en compuestos de la Fórmula 4-3). La eliminación de los grupos protectores de los compuestos de la Fórmula 4-4 puede llevarse a cabo con procedimientos estándar (hidrólisis básica o ácida); o, cuando PG^1 o PG^2 es bencilo, mediante el uso de catalizadores de paladio con hidrógeno o fuentes de reducción tales como formiato, trialquilsilanos u otros para formar intermediarios de la Fórmula 4-5. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 4-4 pueden formar directamente ácidos de la Fórmula 4-9 en condiciones similares (a las de la producción de compuestos de la Fórmula 4-5) o las que pueden requerir temperaturas elevadas. Los diácidos de la Fórmula 4-5 también pueden monodescarboxilarse para obtener ácidos racémicos de la Fórmula 4-9 mediante el uso de base, ácido, óxido de cobre(I), calentamiento o con otras condiciones

5 adecuadas. Los ácidos de la Fórmula 4-9 que contienen mezclas de enantiómeros pueden separarse mediante cromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o pueden separarse y aislarse como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución clásicas como las descritas en *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 53 o un enantiómero puede transformarse selectivamente en un éster mediante biocatálisis como se describe en *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 2333 (ver también *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7234) y separarse para formar ácidos de la Fórmula 4-7 o 4-8 en alto exceso enantiomérico. Los diácidos de la Fórmula 4-5 10 también pueden monodescarboxilarse con biocatálisis tal como enzimas de arilmalonato descarboxilasa (AMDasa) para obtener un solo enantiómero de los compuestos de la Fórmula 4-7 o 4-8 en alto exceso enantiomérico. Ver, por ejemplo, (a) *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4077; (b) *Eur J. Biochem.* 1992, 210, 475; (c) *Appl. Environ. Microbiol.* 2007, 73, 5676; (d) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016, 100, 8621.

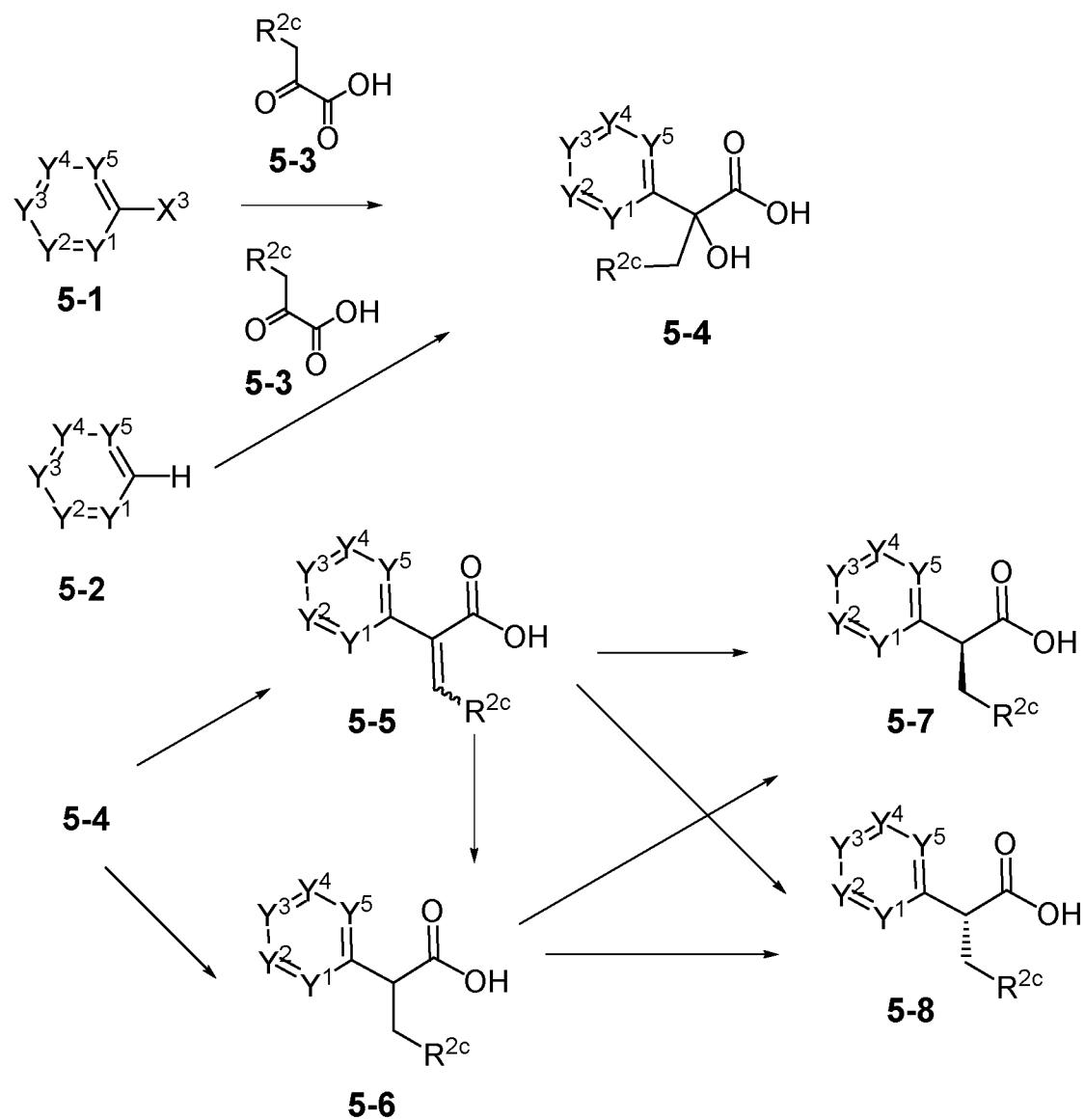
Esquema 4



15 El Esquema 5 se refiere a la síntesis de ácidos de la Fórmula 5-6 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 1-1),
 20 5-7 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 2-1) y 5-8 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 2-1), en donde R^{2c} puede ser, por ejemplo, H, alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, etc. (ver las definiciones de R^2 o R^3). Los haluros de arilo o heteroarilo de la Fórmula 5-1 (donde X^3 es I, Br o en algunos casos Cl) pueden adquirirse o sintetizarse mediante procedimientos conocidos por las personas de nivel medio del oficio de síntesis. Los haluros de arilo o heteroarilo de la Fórmula 5-1 pueden hacerse reaccionar con un reactivo adecuado para llevar a cabo un intercambio de metal-halógeno tal como *n*-butil litio, cloruro de isopropilmagnesio o bases que contienen metales similares o metal de

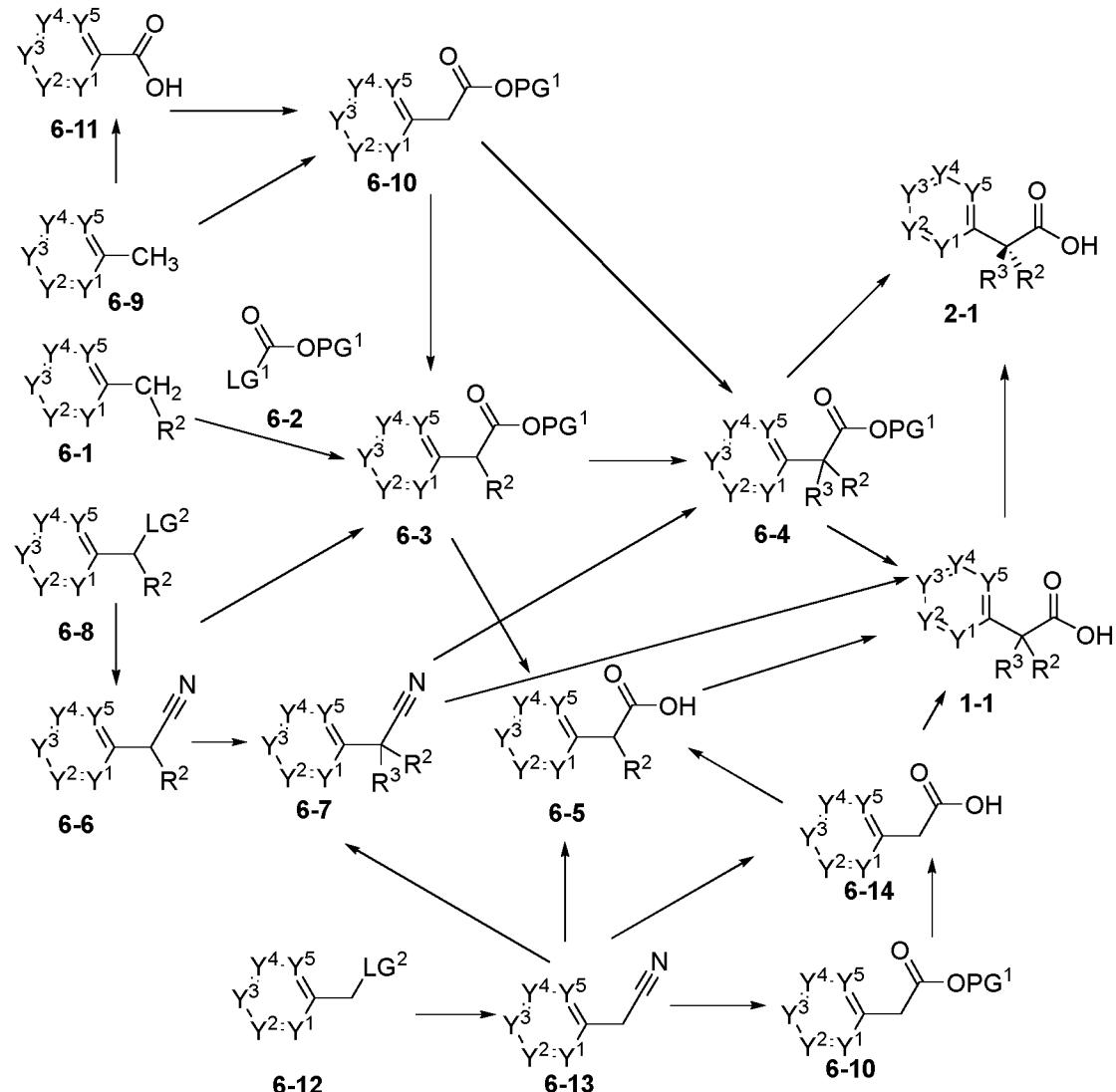
magnesio e inactivarse con un compuesto de dicarbonilo de la Fórmula 5-3 para obtener compuestos de la Fórmula 5-4. De manera alternativa, los arenos o heteroarenos de la Fórmula 5-2 pueden desprotonarse directamente con una base fuerte similar o reactivos tales como diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)zinc u otras variaciones de estos y hacerse reaccionar con compuestos de dicarbonilo de la Fórmula 5-3 para formar compuestos de la Fórmula 5-4. Los compuestos de la Fórmula 5-4 podrían tratarse con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, dietileterato de trifluoruro de boro u otros ácidos de Bronsted o Lewis para formar compuestos de la Fórmula 5-5. Los compuestos de la Fórmula 5-5 podrían tratarse con agentes reductores tales como silanos en presencia de ácidos o con hidrógeno y un catalizador de metal tal como paladio para formar compuestos de la Fórmula 5-6. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 5-4 también podrían tratarse con ácidos similares en presencia de un agente reductor, tal como silanos, o con hidrógeno y un catalizador de metal, tal como paladio, para formar ácidos de la Fórmula 5-6. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 5-5 podrían tratarse con hidrógeno y metales tales como rutenio o rodio u otros y un ligando quiral o muchos otros procedimientos tales como los descritos en *Org. Chem. Front.* 2014, 1, 155 para formar selectivamente ácidos de la Fórmula 5-7 o 5-8 en alto exceso enantiomérico. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 5-5 pueden transformarse con un biocatalizador tal como ENE-reductasa (tal como se describe en *ACS Catal.* 2018, 8, 3532) u otros procedimientos para formar selectivamente compuestos de la Fórmula 5-7 o 5-8 en alto exceso enantiomérico. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 5-6 que contienen mezclas de enantiómeros pueden separarse mediante chromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o pueden separarse y aislarse como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución típicas para formar compuestos de la Fórmula general 5-7 o 5-8.

Esquema 5



El Esquema 6 describe ciertos otros procedimientos para sintetizar ácidos de las Fórmulas 1-1 y 2-1. Los compuestos de la Fórmula 6-1 pueden desprotonarse con bases fuertes y acilarse con dióxido de carbono o un compuesto de carbonilo de la Fórmula 6-2 (en donde LG¹ es un grupo saliente tal como cloruro o un alcóxido y PG¹ es un grupo protector tal como se describió anteriormente) para formar compuestos de la Fórmula 6-3. Los compuestos de la Fórmula 6-3 pueden desprotonarse con bases fuertes y tratarse con agentes alquilantes para formar compuestos de la Fórmula 6-4 de manera análoga a la descrita anteriormente para la transformación de los compuestos de la Fórmula 3-2 en compuestos de la Fórmula 3-3. Los compuestos de 6-4 pueden tratarse en condiciones de hidrólisis para formar compuestos de la Fórmula 1-1 de manera análoga a la descrita anteriormente para la transformación de los compuestos de la Fórmula 3-3 en compuestos de la Fórmula 2-1 o con un catalizador de metal tal como paladio sobre carbón e hidrógeno cuando PG¹ es un grupo bencílico o con ácido cuando PG¹ puede salir como un catión estable o ser eliminado para formar compuestos de la Fórmula 1-1. De manera alternativa, las etapas podrían reordenarse de modo que los compuestos de la Fórmula 6-3 se hidrolicen en compuestos de la Fórmula 6-5 y luego se alquilen mediante el uso de condiciones descritas de manera similar para formar compuestos de la Fórmula 1-1. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 6-4 pueden tratarse en condiciones de biocatálisis tales como enzimas de esterasa para formar ácidos de la Fórmula 2-1 en alto exceso enantiomérico. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 6-6 pueden tratarse con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en presencia de un alcohol tal como metanol o etanol para formar compuestos de la Fórmula 6-3. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 6-6 pueden alquilarse para formar compuestos de la Fórmula 6-7 con un procedimiento similar descrito para la transformación de los compuestos de la Fórmula 6-3 en compuestos de la Fórmula 6-4. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 6-7 pueden hidrolizarse directamente para obtener ácidos de la Fórmula 1-1 con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o una base fuerte tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio en presencia de agua. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 6-8 (donde LG² es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs, OTs u otros) pueden tratarse con fuentes de cianuro tales como cianuro de sodio, cianuro de trimetilsililo u otros para formar compuestos de la Fórmula 6-6. Los compuestos de la Fórmula 6-8 podrían adquirirse o sintetizarse de varias maneras descritas en la literatura o, cuando LG² es, por ejemplo, Br o Cl, al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula 6-1 con un electrófilo de halogenación como *N*-bromosuccinimida, bromo u otros con un activador iniciador de radicales tal como 2,2'-azobisisobutironitrilo, luz u otros reactivos. Los compuestos de la Fórmula 6-12 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 6-8 donde R² es H) pueden transformarse en todos los intermediarios y compuestos análogos derivados de 6-8 con procedimientos similares. Los compuestos de la Fórmula 6-14 pueden tratarse con base y agentes alquilantes como se describen para la transformación de 6-3 en 6-4 para formar compuestos de la Fórmula 1-1. Los compuestos de la Fórmula 6-11 pueden adquirirse o sintetizarse con procedimientos descritos en la literatura. Los compuestos de la Fórmula 6-9 pueden oxidarse con un reactivo de oxidación tal como permanganato de potasio para también formar compuestos de la Fórmula 6-11. Los compuestos de la Fórmula 6-11 pueden homologarse con varios procedimientos informados en la literatura, tales como la reacción de Arndt-Eistert (con un reactivo de activación tal como cloruro de tionilo, cloroformiato de etilo u otros; seguido de un reactivo de diazometano; una sal de plata tal como benzoato de plata, óxido de plata u otros; y un nucleófilo tal como agua o alcohol) u otros procedimientos descritos en la literatura tales como los descritos en *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5606 para formar compuestos de la Fórmula 6-10. Los ácidos de la Fórmula 1-1 que contienen mezclas de enantiómeros pueden separarse mediante cromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o pueden separarse como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución clásicas como las descritas en *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 53 o el enantiómero no deseado puede transformarse en un éster mediante biocatálisis como se describe en *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 2333 (ver también *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7234) y separarse para formar ácidos de la Fórmula 2-1 en alto exceso enantiomérico.

Esquema 6

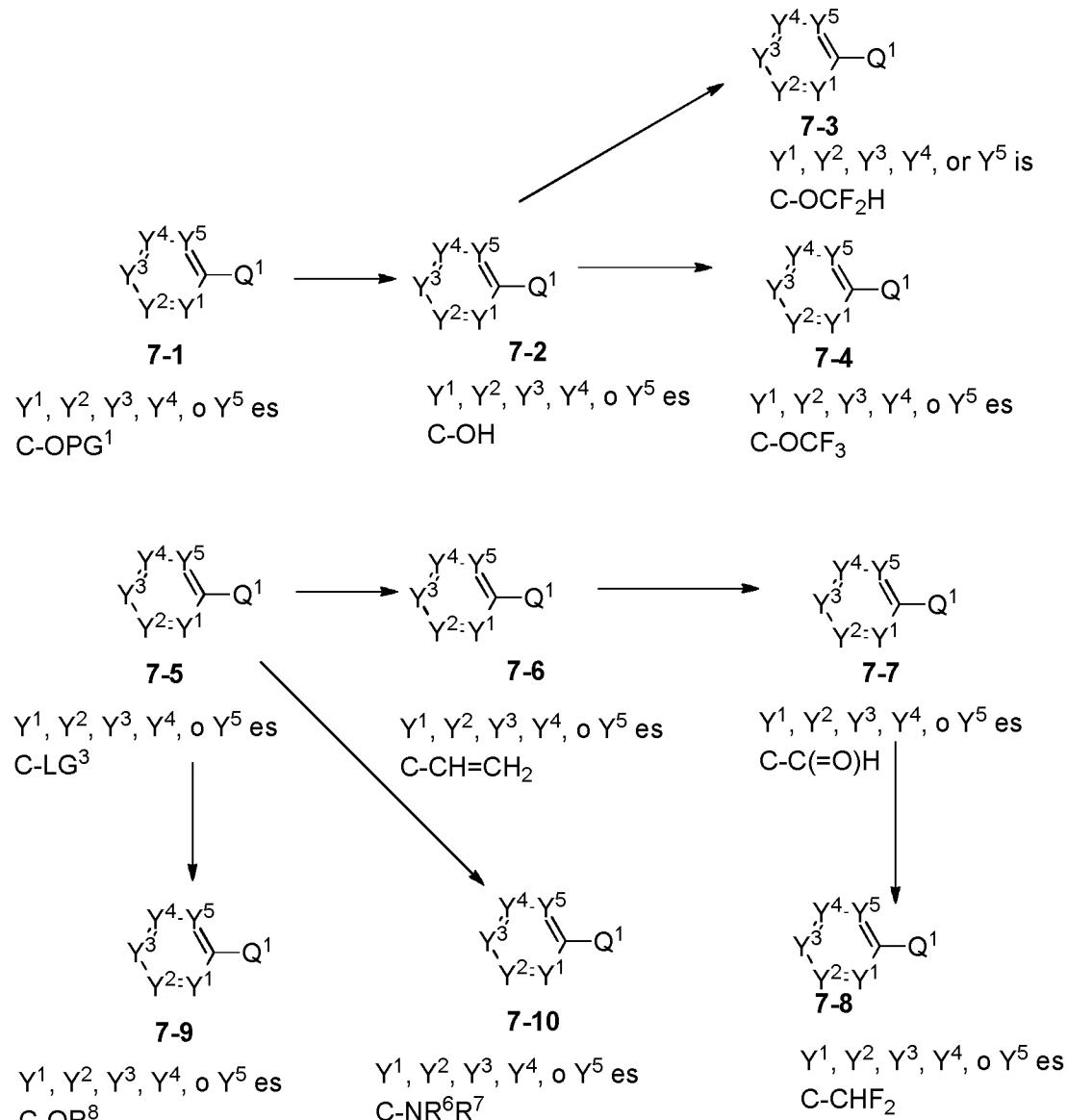


5 El Esquema 7 describe la síntesis de los compuestos de las Fórmulas 7-3, 7-4, 7-7, 7-8, 7-9 y 7-10 (donde Q^1 puede ser cualesquier fragmentos de los compuestos descritos en las Fórmulas I, la y II o en los Esquemas 3-6), que pueden usarse como cualquiera de los intermedios ya descritos anteriormente cuando sea adecuado y estos sustituyentes pueden instalarse en muchos puntos durante la síntesis descrita en los Esquemas 3-6. Los compuestos de la Fórmula 10 7-1 (donde PG^1 ya se describió) pueden desprotegerse mediante el uso de condiciones de desalquilación tales como yoduro de trimetilsilicio, metantiolato de sodio u otros, ácidos fuertes tales como ácido bromhídrico, tribromuro de boro, o, cuando PG^1 es un grupo bencílico, se puede usar paladio o metales relacionados y gas de hidrógeno para formar 15 compuestos de la Fórmula 7-2. Los compuestos de la Fórmula 7-2 pueden hacerse reaccionar con fuentes de difluorometilo tales como difluorohaloacetatos o (bromodifluorometil)trimetilsilano para formar compuestos de la Fórmula 7-3. Los compuestos de la Fórmula 7-2 también podrían hacerse reaccionar con fuentes de trifluorometilo tales como difluorohaloacetatos con la adición de una fuente de flúor electrofílica tal como Selectfluor™, trifluorometilhaluros, o mediante un xantato intermedio que puede tratarse con XtaFluor® y una fuente de flúor electrofílica tal como N-fluorobencensulfonimidida o 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (TCCA) (como se describe en J. Org. Chem. 2019, 84, 15776) u otros para formar compuestos de la Fórmula 7-4. Los compuestos de la Fórmula 20 7-5 (donde LG^3 puede ser Cl, Br, I, OTf u otros) pueden tratarse con una fuente de vinilo nucleofílica tal como vinilboronato, vinilestanano u otros mediante el uso de condiciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio descritas en la literatura para formar compuestos de la Fórmula 7-6. Los compuestos de la Fórmula 7-6 pueden escindirse de manera oxidativa para obtener un aldehído mediante el uso de reactivos tales como ozono con trifenilfosfina o dimetilsulfuro, tetróxido de osmio (o tricloruro de rutenio) y periodato de sodio u otros para formar 25 compuestos de la Fórmula 7-7. El compuesto de la Fórmula 7-7 puede hacerse reaccionar con fuentes de difluorometilación nucleofílicas tales como Deoxo-Fluor® o XtaFluor® o reactivos relacionados para formar

5

compuestos de la Fórmula 7-8. Los compuestos de la Fórmula 7-5 pueden tratarse con alcoholes en condiciones de S_NAr o acoplamiento cruzado mediante el uso de paladio y una variedad de ligandos para formar compuestos de la Fórmula 7-9 (en donde R⁸ es, por ejemplo, C₁₋₄ alquilo [tal como metilo] o C₁₋₄ haloalquilo [tal como C₁ fluoroalquilo]). Los compuestos de la Fórmula 7-5 también podrían hacerse reaccionar con aminas en condiciones similares para formar compuestos de la Fórmula 7-10 (en donde cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente C₁₋₄ alquilo [tal como metilo] o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo).

Esquema 7



10

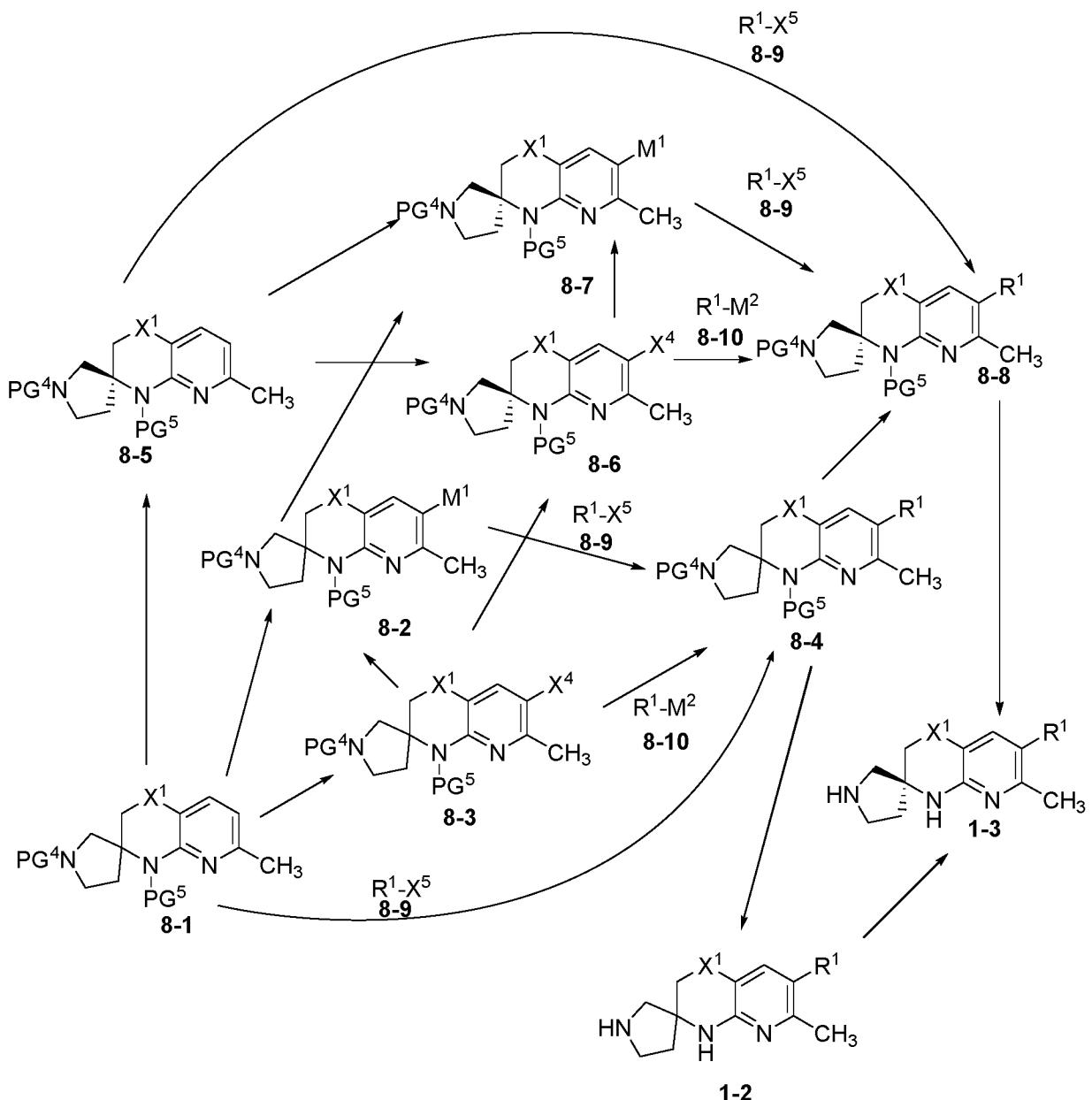
El Esquema 8 describe la síntesis de compuestos de las Fórmulas 1-2 y 1-3. Los compuestos de la Fórmula 8-1 (en donde PG⁴ puede ser bencilo, *p*-metoxibencilo, *ter*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo, benzoilo u otros grupos protectores de nitrógeno comunes; PG⁵ puede ser igual que PG⁴ o puede ser cualquiera de los grupos protectores similares que podrían eliminarse de manera ortogonal) pueden halogenarse mediante reactivos de halogenación electrofílicos tales como dibromohidantoína, *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, bromo, yodo u otros para formar compuestos de la Fórmula 8-3 (en donde X⁴ puede ser Cl, Br o I). Los compuestos de la Fórmula 8-3 pueden hacerse reaccionar con una fuente de diboro (tal como tetrahidroxidiboro, (5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano) de bis(neopentilglicolato)diboro o (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) de bis(pinacolato)diboro), una fuente de diestaño tal como bis(tributilestaño) u otras, una base que contiene metales fuerte tal como cloruro de isopropilmagnesio seguida de una fuente de zinc tal como dicloruro de zinc u otras para formar compuestos de la Fórmula 8-2 (donde M¹ puede ser un ácido borónico, boronato, organoestaño, organozinc u otro metal capaz de reaccionar en condiciones de acoplamiento cruzado de C-C) y aislarlo si es estable o usarse en otra reacción si se desea. Los compuestos de la Fórmula 8-2 pueden hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula

15

20

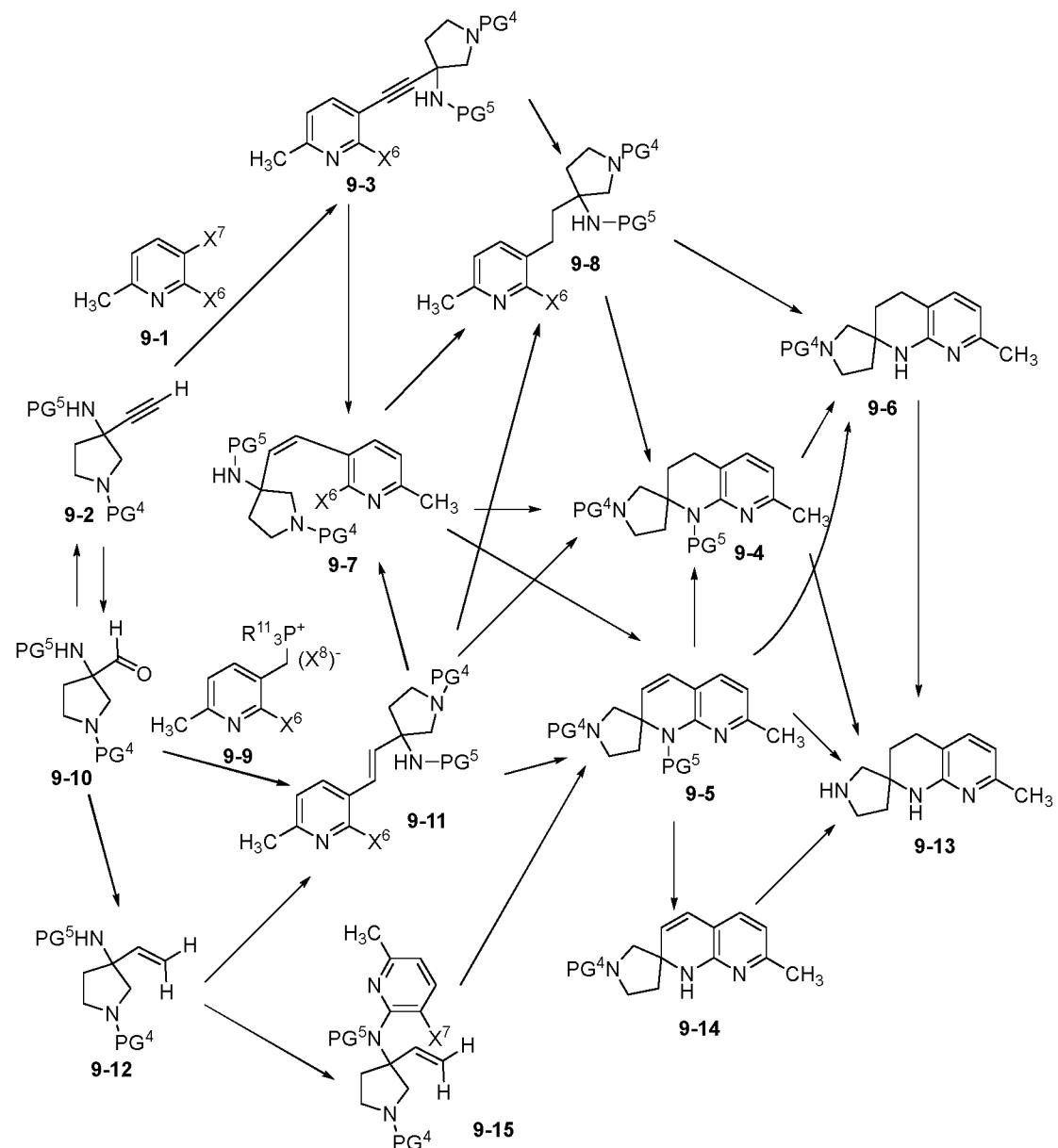
8-9 (donde X⁵ es Cl, Br, I, OTf u otros) en condiciones de acoplamiento cruzado de C-C tales como reacciones tipo Suzuki (M¹ = boro), Stille (M¹ = estaño), Negishi (M¹ = haluro de zinc), Kumada (M¹ = haluro de magnesio) u otras para formar compuestos de la Fórmula 8-4. De manera alternativa, los compuestos de las Fórmulas 8-3 y 8-10 pueden hacerse reaccionar de manera similar a 8-2 y 8-9, con inversión del nucleófilo y el electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado para formar compuestos de la Fórmula 8-4. De manera alternativa, en algunos casos, los compuestos de la Fórmula 8-1 también podrían hacerse reaccionar en condiciones de activación/arilación directa de CH con compuestos de la Fórmula 8-9 para formar directamente compuestos de la Fórmula 8-4. Los grupos PG⁴ y PG⁵ de los compuestos de la Fórmula 8-4 pueden eliminarse mediante el uso de las condiciones de desprotección adecuadas tales como ácido o hidrogenólisis u otras para formar compuestos de la Fórmula 1-2. Observación: si los compuestos de las Fórmulas 8-1, 8-2, 8-3, 8-4 o 1-2 contienen mezclas de estereoquímica o son racémicos, pueden separarse en enantiómeros simples mediante cromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución clásicas y separarse para formar compuestos de las Fórmulas 8-5, 8-7, 8-6, 8-8 o 1-3 respectivamente en alto exceso enantiomérico. De manera alternativa, los compuestos de las Fórmulas 8-5, 8-7, 8-6 y 8-8 pueden hacerse reaccionar en condiciones iguales a las de sus intermediarios análogos de este esquema sin modificar las condiciones, lo que conduce a la formación de los compuestos de la Fórmula 1-3.

Esquema 8



El Esquema 9 se refiere a la síntesis del compuesto de la Fórmula 9-13. Los compuestos de la Fórmula 9-1 (donde X^7 es más reactivo que X^6 ; por ejemplo, $X^7 = \text{Br}$, $X^6 = \text{Cl}$ o $X^7 = \text{I}$, $X^6 = \text{Br}$ o Cl , u otras combinaciones similares) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de la Fórmula 9-2 en condiciones de Sonogashira mediante el uso de un catalizador de cobre y paladio para formar compuestos de la Fórmula 9-3. Los compuestos de la Fórmula 9-3 pueden tratarse con una variedad de catalizadores de paladio, platino o rodio (en carbono o alúmina o libres) e hidrógeno, trialquilsilanos y ácido fórmico para formar compuestos de la Fórmula 9-8. Los compuestos de 9-8 pueden tratarse con condiciones tipo $S_N\text{Ar}$ o con paladio o cobre con ligandos adecuados en condiciones de acoplamiento cruzado de C-N comunes para formar compuestos de la Fórmula 9-4. En condiciones similares con ciertos grupos PG⁵ tales como carbamato y una base más fuerte tal como *ter*-butóxido de sodio o potasio, los compuestos de la Fórmula 9-8 pueden transformarse directamente en compuestos de la Fórmula 9-6. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-9 (donde R^{11} puede ser un arenal tal como fenilo o un grupo alquilo tal como etilo o butilo, o un alcohol tal como etanol, u otros; y (X^8) puede ser OMs^- , OTs^- , OTf , Cl^- , Br^- o similares) y los compuestos de la Fórmula 9-10 pueden hacerse reaccionar juntos en condiciones de Wittig (tales como las descritas en *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3359) o similares con bases tales como carbonato de potasio, *ter*-butóxido de sodio, *n*-butil litio o bases similares para formar compuestos de la Fórmula 9-11. Los compuestos de la Fórmula 9-11 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 9-8 mediante el uso de condiciones análogas a las de la transformación descrita de compuestos de la Fórmula 9-3 en compuestos de la Fórmula 9-8. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-10 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 9-12 con la sal de Wittig de metileno adecuada de manera análoga a la transformación de 9-10 en 9-11. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-11 pueden hacerse reaccionar en condiciones de isomerización fotoredox con catalizadores tales como iridio u otros con ligandos adecuados y luz LED azul para formar compuestos de la Fórmula 9-7. De manera alternativa, la conversión de los compuestos de la Fórmula 9-11 puede hacerse reaccionar en las mismas condiciones de fotoredox con la adición de un segundo catalizador, por lo general paladio, para generar ciclización después de la isomerización, lo que forma compuestos de la Fórmula 9-5. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-3 pueden tratarse con catalizadores envenenados tales como el catalizador de Lindlar (tal como en los procedimientos de *J. Org. Chem.* 2001, 66, 3634) o paladio sobre sulfato de bario con una fuente de hidrógeno, o los procedimientos descritos en *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2839 para formar compuestos de la Fórmula 9-7. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-7 pueden tratarse en condiciones de hidrogenación análogas a las descritas para la transformación de los compuestos de la Fórmula 9-11 en 9-8 para formar compuestos de la Fórmula 9-8. De manera alternativa, los compuestos de las fórmulas 9-10 y 9-2 pueden convertirse los unos en los otros mediante el uso de condiciones formadoras de alquinos tales como Corey Fuchs u otras para formar compuestos de la Fórmula 9-2 o tratarse en condiciones de escisión oxidativa para formar compuestos de la Fórmula 9-10. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-7 pueden hacerse reaccionar en las condiciones análogas descritas para la transformación de los compuestos de la Fórmula 9-8 en compuestos de la Fórmula 9-6 para formar compuestos de la Fórmula 9-5. Los compuestos de la Fórmula 9-5 pueden hacerse reaccionar en condiciones análogas a las de la transformación de los compuestos de la Fórmula 9-11 en compuestos de la Fórmula 9-8 para formar compuestos de la Fórmula 9-4, 9-13 o 9-6 en función de la elección de los grupos protectores empleados. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-5 pueden hacerse reaccionar en condiciones estándar para eliminar PG⁵ para formar compuestos de la Fórmula 9-14. Los compuestos de la Fórmula 9-14 pueden hacerse reaccionar luego en condiciones análogas a las de la transformación de los compuestos de la Fórmula 9-5 en compuestos de la Fórmula 9-6 para formar compuestos de la Fórmula 9-6 o 9-13 en función de la elección del grupo protector. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 9-12 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 9-11 mediante el uso de condiciones de acoplamiento cruzado tipo Heck con compuestos de la Fórmula 9-1. De manera alternativa, los compuestos de las Fórmulas 9-12 y 9-1 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 9-15 mediante el uso de condiciones tipo $S_N\text{Ar}$ o acoplamiento cruzado de C-N (cuando X^6 es más reactivo que X^7 , por ejemplo, $X^7 = \text{Cl}$, $X^6 = \text{Cl}$ o Br o $X^7 = \text{Br}$, $X^6 = \text{Br}$ o I , u otras combinaciones similares). Los compuestos de la Fórmula 9-15 pueden hacerse reaccionar en condiciones análogas a las descritas para la transformación de los compuestos de la Fórmula 9-12 en compuestos de la Fórmula 9-11 para formar compuestos de la Fórmula 9-5.

Esquema 9

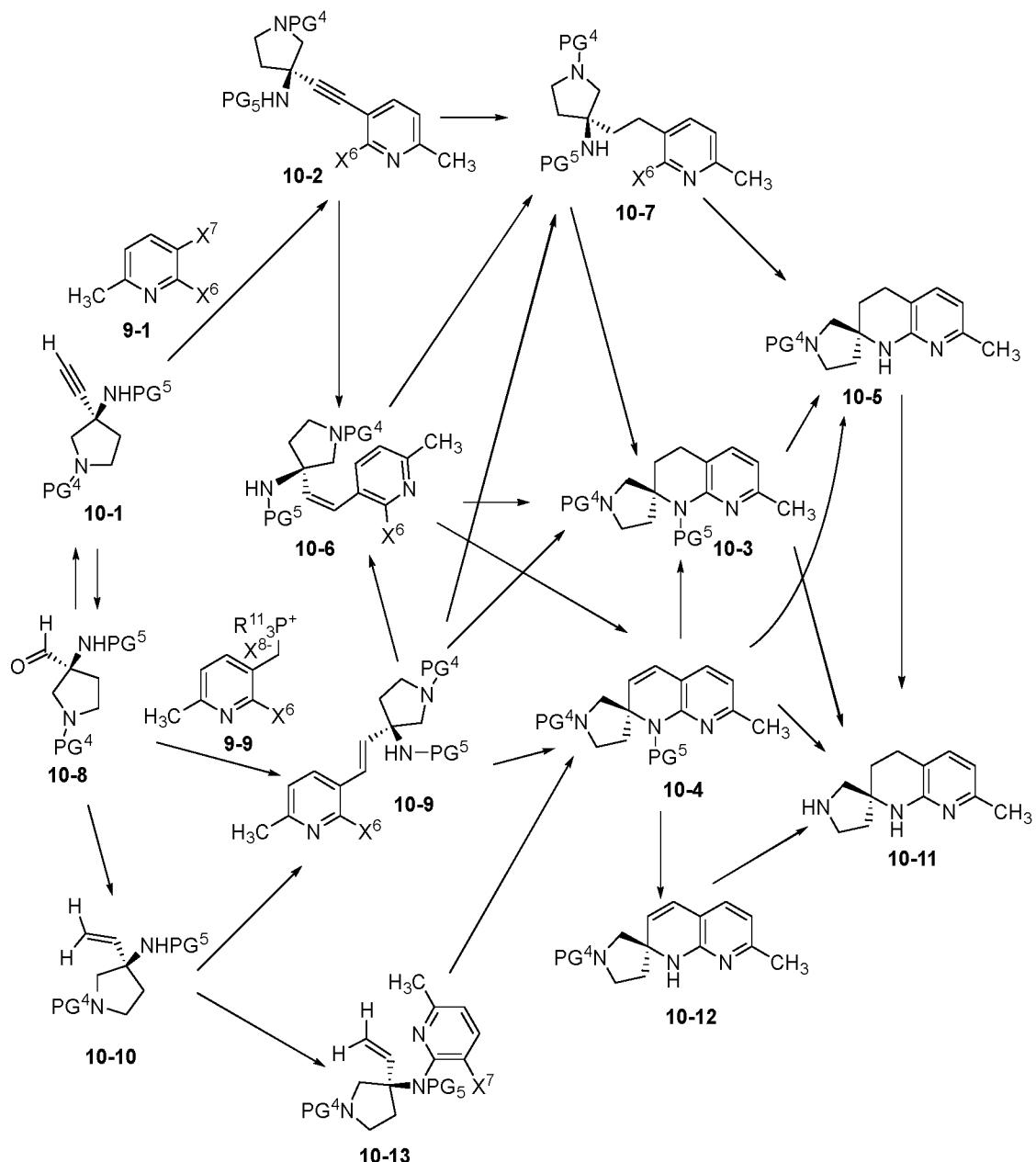


5

El Esquema 10 describe la síntesis del compuesto de la Fórmula 10-11, un subtipo del compuesto de la Fórmula 9-13 en donde la estereoquímica está definida. Todas las transformaciones mostradas pueden llevarse a cabo de la manera descrita para los compuestos e intermedios análogos descritos en el Esquema 9 y no requieren modificaciones o el uso de condiciones diferentes.

10

Esquema 10

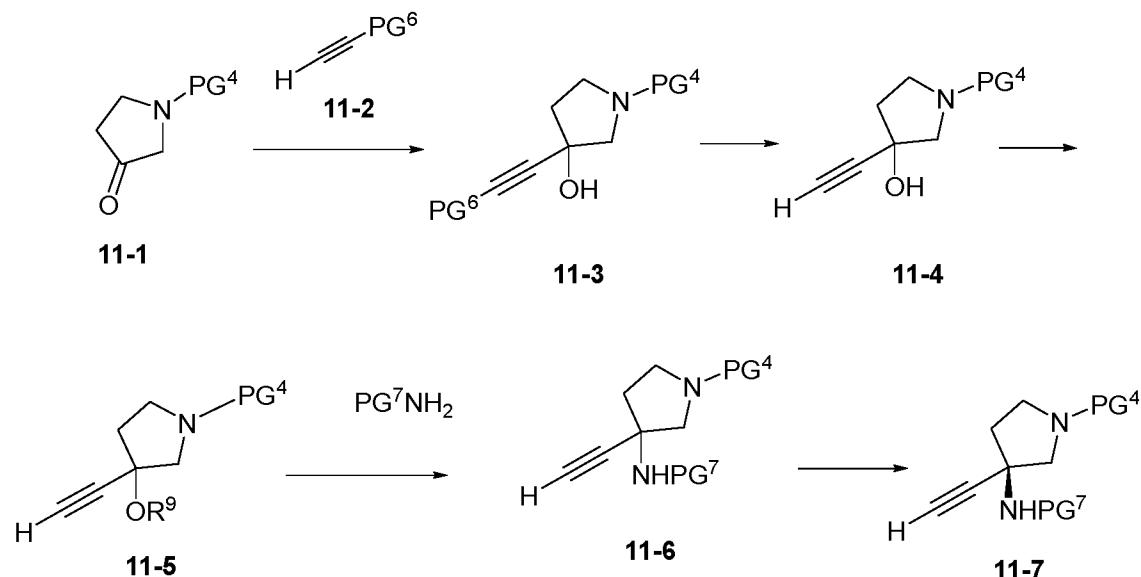


5 El Esquema 11 describe la síntesis de los compuestos de las Fórmulas 11-6 y 11-7 (un subtipo de los compuestos de las Fórmulas 9-2 y 10-1, respectivamente, donde PG⁷ es un grupo protector que permite que el nitrógeno adyacente siga siendo nucleofílico, tal como bencilo, *p*-metoxibencilo u otros, o posiblemente sin grupo protector). Los compuestos de la Fórmula 11-1 pueden adquirirse o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura y hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula 11-2 (donde PG⁶ es trimetilsililo u otro grupo protector de alquino adecuado) que se han desprotonado mediante la acción de una base tal como *ter*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio, hidruro de sodio, *n*-butil litio, zinc o metal de magnesio para obtener el compuesto de la Fórmula 11-3. Los compuestos de la Fórmula 11-3 pueden desprotegerse luego para obtener el alquino terminal con reactivos tales como fluoruro de tetrabutilamonio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio u otros para obtener el compuesto de la Fórmula 11-4. El hidroxilo de los compuestos de la Fórmula 11-4 puede activarse para volverse un grupo saliente OR⁹ (en donde R⁹ es acetilo, benzoílo, *ter*-butoxicarbonilo, dialquil fosfato [P(O)(OAlk)₂] o similares) con cloruro de acetilo, cloruro de benzoílo, otros haluros de acilo, otros ácidos activados de manera adecuada u otros grupos activadores tales como haloformiatos, dialquil halofosfatos u otros y una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina o similares para formar compuestos activados de la Fórmula 11-5. Los compuestos de la Fórmula 11-5 pueden hacerse reaccionar con aminas protegidas con *p*-metoxibencilo, bencilo u otros en una reacción catalizada por cloruro de cobre(I), bromuro de cobre(I) (tal como en *J. Org. Chem.* 2013, 78,

5647), catalizadores de rutenio (tales como en *New J. Chem.* 2011, 35, 2427) y similares para formar compuestos de la Fórmula 11-6. Si los compuestos de la Fórmula 11-6 contienen mezclas de estereoquímica o son racémicos, pueden separarse en enantiómeros simples mediante cromatografía de fluido supercrítico o fase inversa con una columna quiral o como una sal diastereomérica con un ácido quiral adecuado en condiciones de resolución clásicas y separarse para formar compuestos de la Fórmula 11-7 en alto exceso enantiomérico.

5

Esquema 11



10

El Esquema 12 describe la síntesis de los compuestos de las Fórmulas 9-1 y 9-9 (donde R¹¹ puede ser grupos alquilo, grupos arilo, grupos alcoxi o combinaciones de estos o una versión de óxido de estos). Los compuestos de la Fórmula 12-1 (que pueden adquirirse o sintetizarse a partir de 12-6 u otros procedimientos descritos en la literatura) pueden tratarse con un agente reductor tal como hidruros a base de aluminio (hidruro de litio y aluminio, dihidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio u otros) o a base de borohidruro (tales como borohidruro de litio, borohidruro de sodio u otros) para formar compuestos de la Fórmula 12-3. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 12-2 (que pueden adquirirse o formarse a partir de los compuestos de la Fórmula 12-1 mediante el uso de condiciones de hidrólisis estándar u otros procedimientos descritos en la literatura) pueden transformarse mediante el uso de los mismos reactivos, pero también mediante el uso de borano o reactivos derivados de borano para formar compuestos de la Fórmula 12-3. El OH de los compuestos de la Fórmula 12-3 puede activarse en un grupo saliente (LG⁴, que puede ser OMs, OTs, OTf, Cl, Br, I u otros) mediante el uso del reactivo adecuado tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de *p*-toluensulfonilo, anhídrido trílico, oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo, oxibromuro de fósforo o tribromuro de fósforo, yodo con trifenilfosfina o imidazol, ácidos tales como ácido bromhídrico o ácido clorhídrico, o mediante el uso de una combinación de procedimientos tales como cloruro de metansulfonilo seguido de yoduro de sodio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio u otros para producir compuestos de la Fórmula 12-4. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 12-5 pueden halogenarse en condiciones de halogenación radicalaria tales como las descritas para la transformación de los compuestos de 6-1 en 6-8 para formar compuestos de la Fórmula 12-4. El compuesto de la Fórmula 12-4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula 12-9 (por ejemplo, trifenilfosfina, trietylfosfina, triethylfosfito u otros nucleófilos de fósforo) para producir compuestos de la Fórmula 9-9. Los compuestos de la Fórmula 12-6 pueden nitrarse en condiciones de nitración estándar tales como ácido nítrico fumante para producir compuestos de la Fórmula 12-7. El grupo nitro de los compuestos de la Fórmula 12-7 puede reducirse a una amina mediante el uso de una variedad de condiciones tales como paladio sobre carbón con hidrógeno, zinc o hierro con ácido acético o clorhídrico, cloruro de estaño(II) u otros para producir compuestos de la Fórmula 12-8. Los compuestos de la Fórmula 12-8 pueden tratarse con nitrito de sodio o nitrito de isoamilo con ácido bromhídrico, bromuro de potasio, yoduro de potasio u otras condiciones tipo Sandmeyer estándar para producir compuestos de la Fórmula 9-1. Los compuestos de la Fórmula 9-1 pueden tratarse con condiciones de carbonilación tales como paladio con un ligando adecuado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, una fuente de monóxido de carbono y un alcohol tal como etanol o metanol o pueden tratarse con condiciones de intercambio de metal-halógeno e inactivarse con una fuente de acilo tal como carbonato de dietilo, dióxido de carbono, cloroformiato de etilo u otras para producir compuestos de la Fórmula 12-1.

15

20

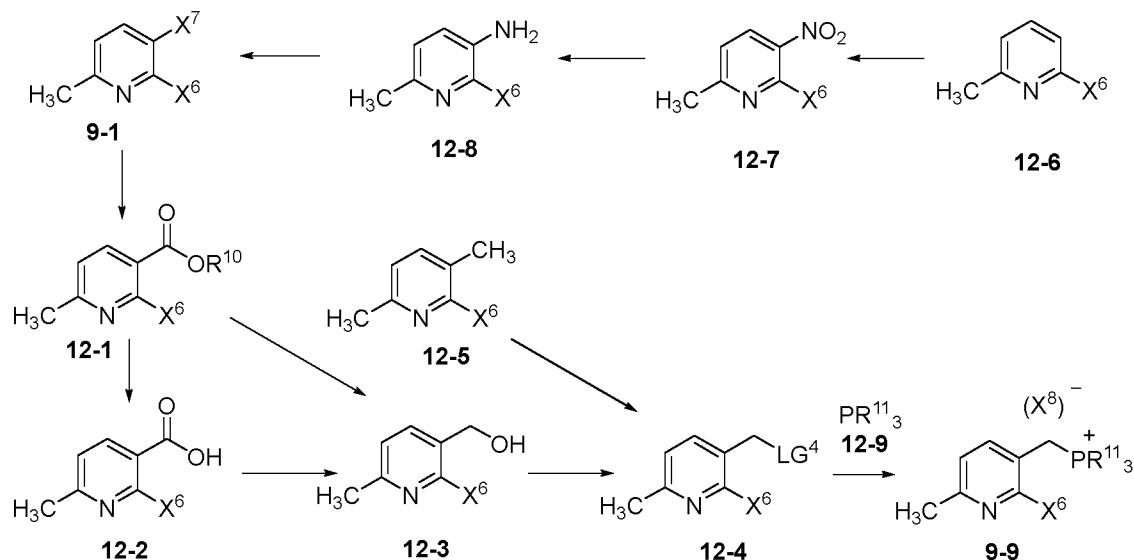
25

30

35

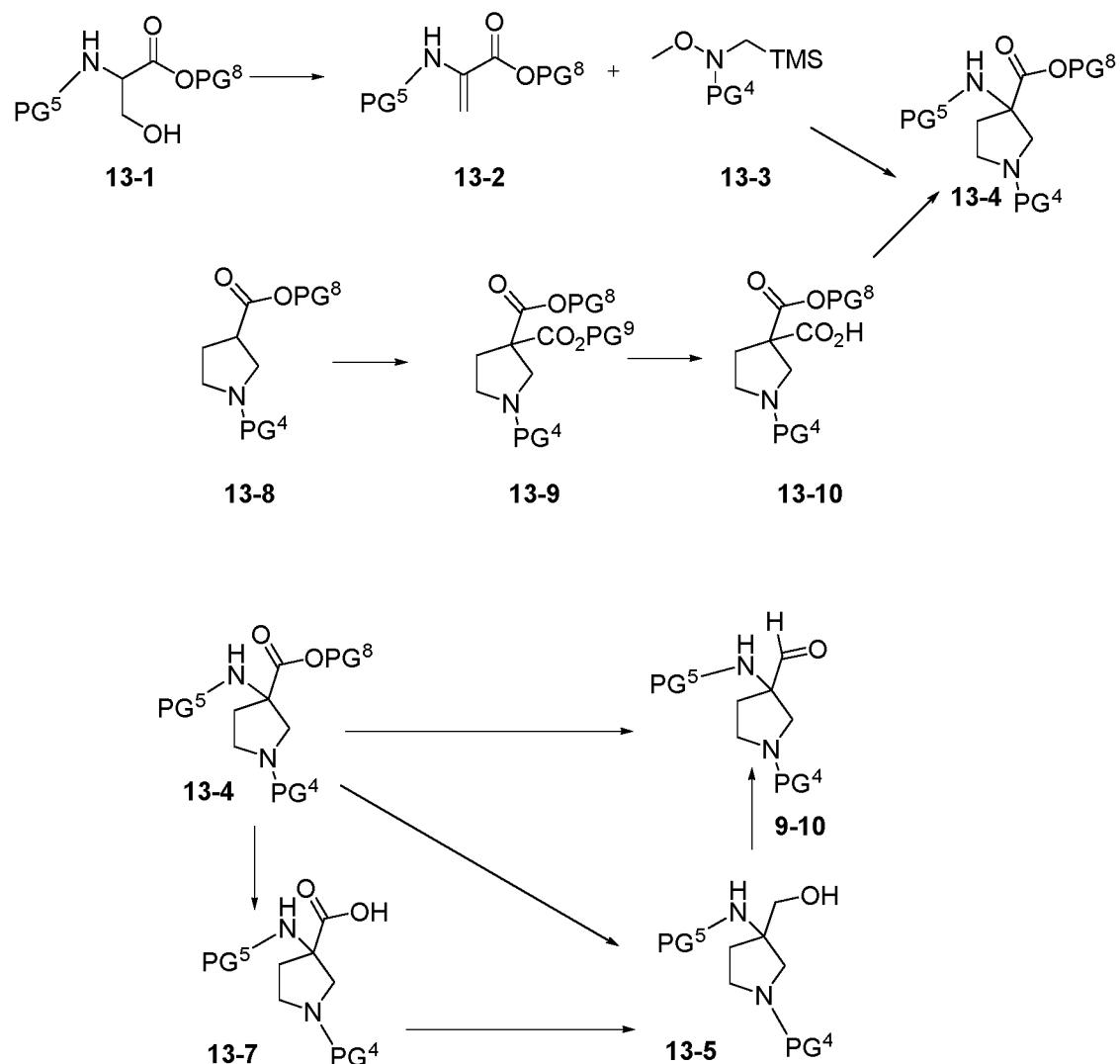
40

Esquema 12



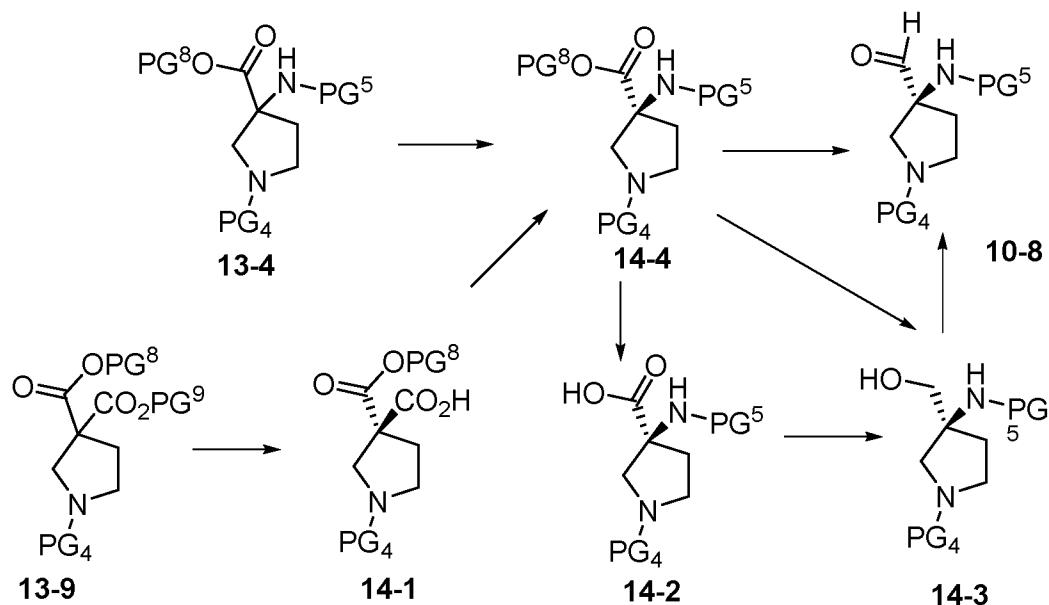
- 5 El Esquema 13 describe un procedimiento para sintetizar compuestos de la Fórmula 9-10. Los compuestos de la Fórmula 13-1 (donde PG⁸ puede ser cualquier alquilo o arilo ligado a C y puede adquirirse o sintetizarse con procedimientos descritos en la literatura) pueden tratarse con condiciones para eliminar el grupo hidroxilo, tal como con cloruro de metansulfonilo o cloruro de *p*-toluensulfonilo, como se describe en *Org. Lett.* 2016, 18, 1812, u otras condiciones estándar para obtener compuestos de la Fórmula 13-2. Los compuestos de la Fórmula 13-2 pueden hacerse reaccionar en una cicloadición 3+2 con compuestos disponibles en el comercio de la Fórmula 13-3 para formar compuestos de la Fórmula 13-4. Los compuestos de la Fórmula 13-4 pueden reducirse directamente a compuestos de la Fórmula 9-10 con condiciones tales como hidruro de diisobutilaluminio u otros agentes reductores que evitan una reducción excesiva. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 13-4 pueden reducirse a compuestos de la Fórmula 13-5 mediante el uso de condiciones similares a las descritas para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 12-1 en 12-3. Los compuestos de la Fórmula 13-5 pueden oxidarse luego mediante el uso de varios reactivos conocidos tales como reactivo de cromo de Collins, reactivos de periodinano de Dess-Martin, reactivo de Parikh-Doering, otros reactivos tipo Swern a base de DMSO activados o muchos otros para obtener compuestos de la Fórmula 9-10. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 13-8 pueden tratarse con diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, *n*-butil litio o muchas otras bases fuertes similares y reactivos de acilación adecuados tales como cloroformiato de etilo, cianoformiato de etilo o carbonato de dietilo para formar compuestos de la Fórmula 13-9 (donde PG⁹ puede ser igual a PG⁸ o puede ser un grupo alquilo o arilo diferente, de modo que puede eliminarse de manera ortogonal en condiciones selectivas). Los compuestos de la Fórmula 13-9 pueden hidrolizarse selectivamente mediante el uso de un equivalente de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio, o muchas otras, o mediante el uso de un PG⁹ selectivo tal como bencilo que podría eliminarse mediante tratamiento con paladio sobre carbón e hidrógeno para formar compuestos de la Fórmula 13-10. Los compuestos de la Fórmula 13-10 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 13-4 mediante reacciones tales como una redispersión de Curtius (tal como se describe en *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 2006) u otras reacciones similares que redispone un ácido o grupo acílico relacionado en una amina deshomologada o amina protegida, tales como la redispersión de Hoffmann, la redispersión de Lossen o la reacción de Schmidt.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

Esquema 13



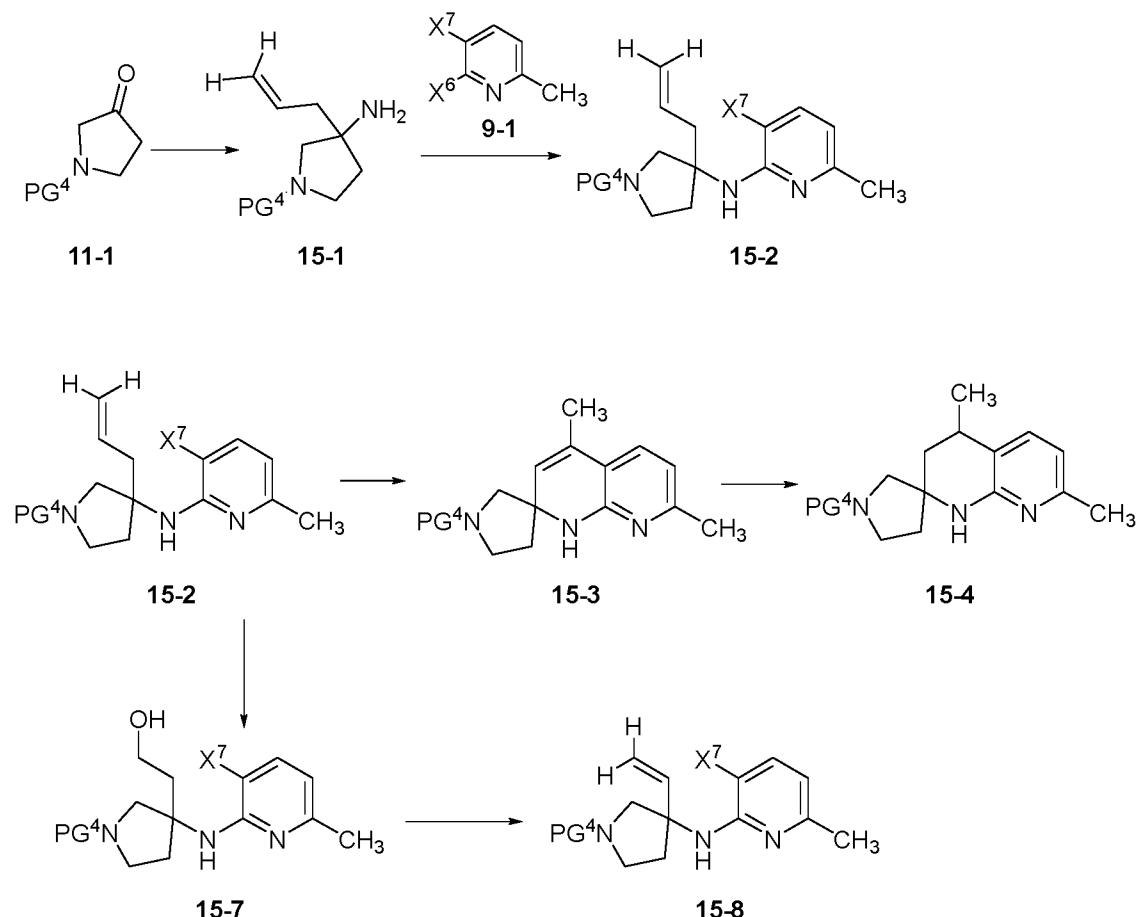
5 El Esquema 14 describe un procedimiento para sintetizar compuestos de la Fórmula 10-8 (un subtipo de 9-10 donde
la estereoquímica está definida) e intermediarios relacionados. Las mezclas o versiones racémicas de los compuestos
de la Fórmula 13-4 pueden separarse en enantiómeros simples mediante cromatografía de fluido supercrítico o
10 chromatografía de fase inversa con una columna quiral o, cuando PG⁴ o PG⁵ es un grupo protector que no elimina la
basicidad del nitrógeno al que está conectado, también pueden separarse mediante el uso de un ácido quiral en
condiciones de resolución clásicas para obtener compuestos de la Fórmula 14-4. De manera alternativa, los
compuestos de la Fórmula 13-9 pueden exponerse a una variedad de condiciones biocatalíticas tales como Esterase
15 ECS03 (AB 503574) de Enzymicals o mediante el uso de las descritas en *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2663 para
formar compuestos de la Fórmula general 14-1 (un subtipo de los compuestos de la Fórmula 13-10). Los compuestos
de las Fórmulas generales 14-1 y 14-4 pueden transformarse en sus compuestos análogos descritos en el Esquema
13 mediante el uso de las condiciones descritas sin que sea necesario modificar o cambiar de manera alguna las
condiciones de reacción.

Esquema 14



- 5 El Esquema 15 describe una síntesis de 15-4 (un subtipo de compuestos de la Fórmula 8-4 donde X¹ es CH-CH₃). Los compuestos de la Fórmula 11-1 pueden hacerse reaccionar con amoníaco y un reactivo de alilboro como se describe en *Chem. Commun.* 2005, 44, 5551 para formar compuestos de la Fórmula 15-1. Los compuestos de la Fórmula 15-1 pueden hacerse reaccionar con un procedimiento análogo al descrito para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 9-12 en 9-15 para obtener compuestos de la Fórmula 15-2. Los compuestos de 15-2 pueden hacerse reaccionar con un procedimiento análogo al de la transformación de los compuestos de las Fórmulas 9-15 en 9-5 para obtener compuestos de la Fórmula 15-3 con redispersión concomitante a la olefina interna como se muestra. Los compuestos de la Fórmula 15-3 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 15-4 con procedimientos análogos descritos para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 9-5 en 9-4. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 15-2 pueden hacerse reaccionar con condiciones de ozonólisis en presencia de borohidruro de sodio u otras condiciones de escisión oxidativa para obtener compuestos de la Fórmula 15-7. Los compuestos de la Fórmula 15-7 pueden hacerse reaccionar en condiciones que eliminan un grupo hidroxilo para obtener una olefina, tales como el uso de cloruro de metansulfonilo o cloruro de p-toluenesulfonilo seguido de una base fuerte, o mediante el uso de condiciones de eliminación de Grieco con un arilselenocianato en presencia de una trialquilfosfina para obtener compuestos de la Fórmula 15-8 (que es un subtipo de los compuestos de la Fórmula 9-15 donde PG⁵ es H).
- 10
- 15
- 20

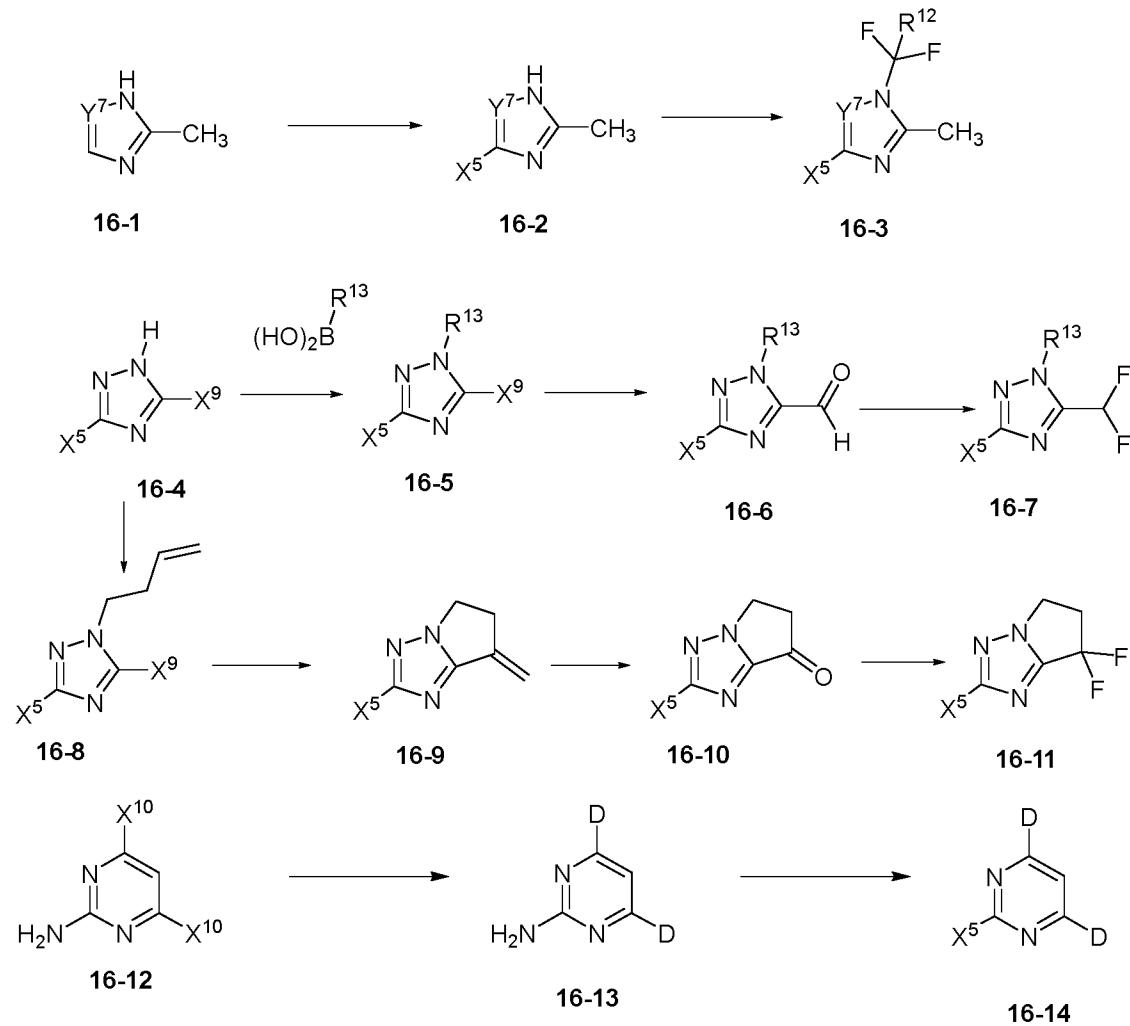
Esquema 15



- 5 El Esquema 16 describe la síntesis de los compuestos de las Fórmulas 16-3 (donde Y⁷ es N o CH), 16-7, 16-11 y 16-14 que son todos subtipos de 8-9 que pueden no estar disponibles en el comercio. Los compuestos de la Fórmula 16-1 pueden hacerse reaccionar con una fuente de halógeno electrofílica de manera análoga a la transformación de los compuestos de las Fórmulas 8-1 en 8-3 para formar compuestos de la Fórmula 16-2. Los compuestos de la Fórmula 16-2 pueden hacerse reaccionar en condiciones análogas a las de la transformación de compuestos de las Fórmulas 7-2 en 7-3 (cuando R¹² es H) o compuestos de las Fórmulas 7-2 en 7-4 (cuando R¹² es F) para producir compuestos de la Fórmula 16-3. Los compuestos de la Fórmula 16-4 (donde X⁹ puede ser un halógeno que es igual a X⁵ o puede ser más reactivo, de modo que X⁹ es Br cuando X⁵ es Cl, o X⁹ es I cuando X⁵ es Br o Cl) pueden hacerse reaccionar en condiciones tipo Chan-Lam con ácido ciclopripilborónico (cuando R¹³ es ciclopropilo) y una fuente de cobre tal como acetato de cobre(II) u otras y ligandos adecuados tales como 2,2'-bipiridina, y cualquier cantidad de bases tales como carbonatos o aminas y un cooxidante como oxígeno que puede agregarse o venir del aire para producir compuestos de la Fórmula 16-5. Los compuestos de la Fórmula 16-5 (que pueden adquirirse, tal como cuando R¹³ es metilo, o elaborarse como se describe en la presente o en la literatura) pueden hacerse reaccionar en condiciones de intercambio de metal-halógeno tales como cloruro de isopropilmagnesio, n-butil litio, magnesio u otras e inactivarse con una fuente de carbonilo tal como N,N-dimetilformamida, morfolin-4-carbaldehído u otras para producir compuestos de la Fórmula 16-6. Los compuestos de la Fórmula 16-6 pueden hacerse reaccionar en condiciones análogas a las de la transformación de los compuestos de las Fórmulas 7-7 en 7-8 para producir compuestos de la Fórmula 16-7. Los compuestos de la Fórmula 16-4 pueden hacerse reaccionar con 4-halo-1-buteno en presencia de una base tal como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio u otros para producir compuestos de la Fórmula 16-8. Los compuestos de la Fórmula 16-8 pueden hacerse reaccionar en condiciones tipo Heck como las descritas para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 9-15 en 9-5 para producir compuestos de la Fórmula 16-9. Los compuestos de la Fórmula 16-9 pueden hacerse reaccionar a lo largo de varias etapas de manera similar a la descrita para la secuencia que transforma compuestos de las Fórmulas 7-6 en 7-7 y 7-8 para formar compuestos de las Fórmulas 16-10 y 16-11. Los compuestos de la Fórmula 16-12 (donde X¹⁰ puede ser Cl, Br o I, OTf u otros) pueden hacerse reaccionar con paladio sobre carbón u otros catalizadores comunes y gas de deuterio (u otra fuente de deuterio tal como formiato deuterado en condiciones de hidrogenación de transferencia) para formar compuestos de la Fórmula 16-13. Los compuestos de la Fórmula 16-13 pueden hacerse reaccionar en condiciones tipo Sandmeyer similares a las descritas para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 12-8 en 9-1 para producir compuestos de la Fórmula 16-14. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 16-15 pueden

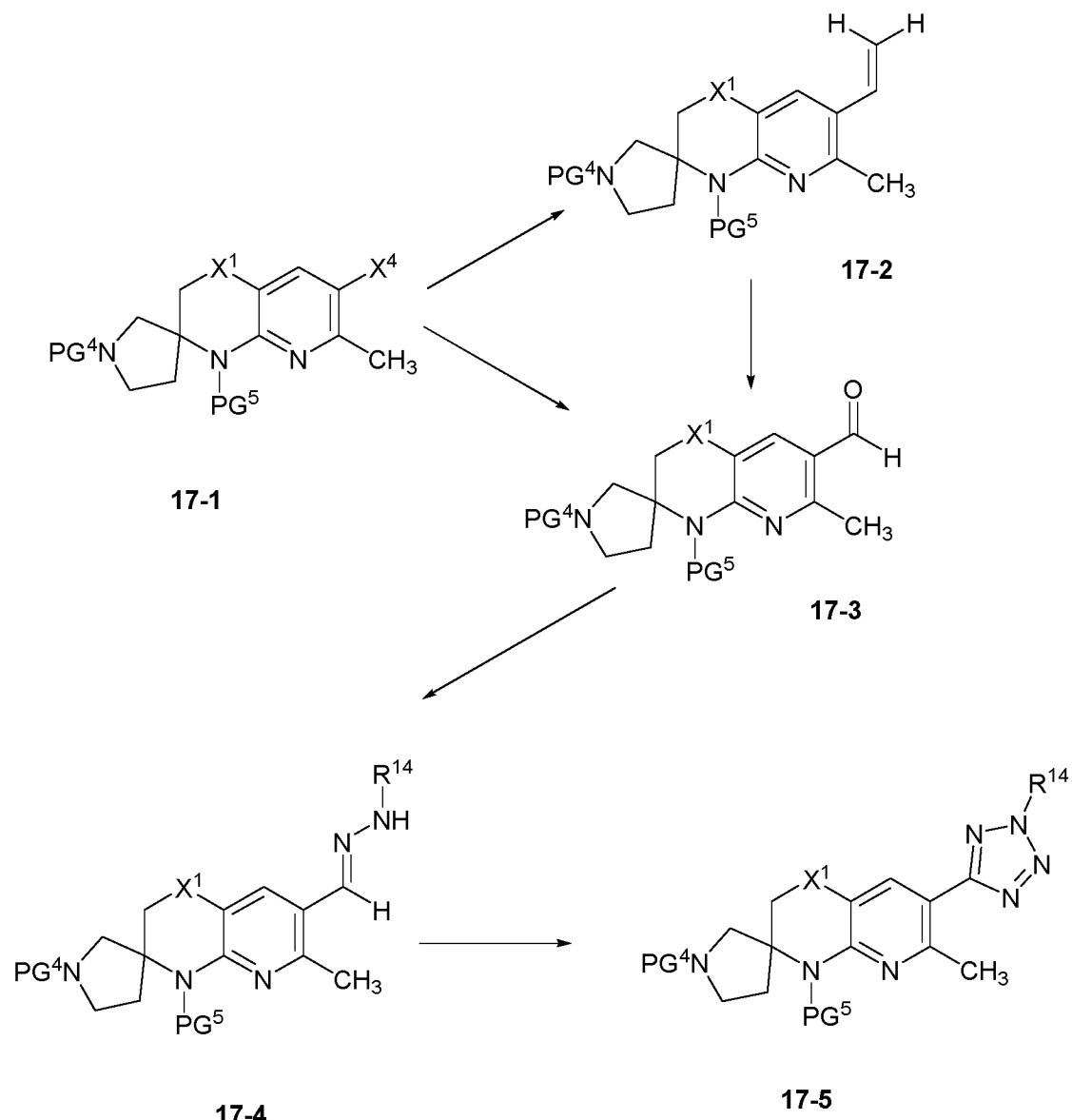
hacerse reaccionar en condiciones tipo Sandmeyer similares a las descritas para la transformación de los compuestos de las Fórmulas 12-8 en 9-1.

Esquema 16



El Esquema 17 describe un procedimiento de síntesis de los compuestos de la Fórmula 17-5 que son un subtipo de los compuestos de la Fórmula 8-4 donde R¹ es un tetrazol sustituido con R¹⁴ que puede ser un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido. Los compuestos de la Fórmula 17-1 pueden hacerse reaccionar a través de una transformación análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de las Fórmulas 7-5 en 7-6 y 7-7 para formar compuestos de las Fórmulas 17-2 y 17-3. De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula 17-1 pueden transformarse en compuestos de la Fórmula 17-3 directamente de manera análoga a la transformación de los compuestos de la Fórmula 16-5 en compuestos de la Fórmula 16-6. Los compuestos de la Fórmula 17-3 pueden hacerse reaccionar con hidrazinas sustituidas en condiciones de condensación estándar con catálisis ácida o básica para formar compuestos de la Fórmula 17-4. Los compuestos de la Fórmula 17-4 pueden hacerse reaccionar con compuestos de diazo tales como dietil o di-*ter*-butil azodicarboxilato en presencia de fuentes de yodo hipervalente tales como [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno u otros para producir compuestos de la Fórmula 17-5.

Esquema 17



- 5 Se proporciona una descripción detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de Ejemplos que figura más adelante. Las personas del oficio de nivel medio apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos. Si bien se analizan más adelante reactivos y materiales de inicio específicos, otros reactivos y materiales de inicio pueden usarse fácilmente como sustitutos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante se pueden volver a modificar, en función de esta divulgación, mediante el uso de la química convencional conocida por las personas del oficio de nivel medio.
- 10

AGENTES DE COMBINACIÓN

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. "Administrado en combinación" o "tratamiento conjunto" se refiere a que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en forma concurrente al mamífero bajo tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse en el mismo momento o en forma secuencial en cualquier orden, en diferentes puntos temporales. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación. Por lo tanto, los procedimientos de prevención y tratamiento descritos en la presente incluyen el uso de agentes de combinación.
- 20

Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/trastorno/afección deseado (por ejemplo, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa, náusea; emesis, síndrome del declive, sarcopenia, pérdida muscular, fragilidad, osteoporosis, pérdida ósea, dolor, ansiedad, depresión o hipertensión).

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención puede coadministrarse con uno o más de otros agentes tales como orlistat, TZD y otros agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina, análogos de FGF21, metformina, etilésteres de ácido omega 3 (por ejemplo, Lovaza), fibratos, inhibidores de HMG CoA reductasa, ezetimiba, probucol, ácido ursodesoxicólico, agonistas de TGR5, agonistas de FXR, vitamina E, betaina, pentoxyfilina, antagonistas de CB1, carnitina, N-acetilcisteína, glutatión reducido, lorcaserina, la combinación de naltrexona con buproprión, inhibidores de SGLT2 (incluso dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina, ertugliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como los de WO2010023594), fentermina, topiramato, agonistas del receptor de GLP-1, agonistas del receptor de GIP, agonistas dobles del receptor de GLP-1/receptor de glucagón (por ejemplo, OPK88003, MED10382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), agonistas dobles del receptor de GLP-1/receptor de GIP (por ejemplo, tirzepatida [LY3298176], NN9423), bloqueadores del receptor de angiotensina, un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de BCKDK, un inhibidor de cetohequoquinasa (KHK), inhibidores de ASK1, inhibidores de deshidrogenasa quinasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada (inhibidores de BCKDK), inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de PNPLA3, inhibidores de DGAT1, inhibidores de DGAT2, un análogo de FGF21, análogos de FGF19, agonistas de PPAR, agonistas de FXR, activadores de AMPK (por ejemplo, ETC-1002 [ácido bempedoico]), inhibidores de SCD1 o inhibidores de MPO.

Los agonistas del receptor de GLP-1 de ejemplo incluyen liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, efpeglenatida, los descritos en WO2018109607, los descritos en PCT/IB2019/054867, presentada el 11 de junio de 2019, y los descritos en PCT/IB2019/054961, presentada el 13 de junio de 2019, incluso los siguientes:

30 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

35 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

40 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

45 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

50 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

55 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

60 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

65 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

70 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

75 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

80 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

85 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

90 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;

- ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-(4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 15 ácido 2-(4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 20 ácido 2-(4-[(2*S*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 25 ácido 2-(4-[(2*S*)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 30 ácido 2-(4-[(2*S*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 35 ácido 2-(4-[(2*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-il)metil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 40 ácido 2-(4-[(2*S*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 45 ácido 2-(4-[(2*R*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2;
- 50 ácido 2-[(4-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 55 ácido 2-[(4-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)metil]-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 60 ácido 2-[(4-{3-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]pirazin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 65 ácido 2-(6-{2-[(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 70 ácido 2-(6-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-5-fluoropirimidin-4-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ilmetil]-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;
- 75 ácido 2-(6-{2-[(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]-5-fluoropirimidin-4-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico;

- ácido 2-(6-{(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]-5-fluoropiridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;
- 5 ácido 2-(6-{(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]-3-fluoropiridin-2-il}-6-azaspiro[2.5]oct-1-il)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-[{(4-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]pirimidin-4-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;
- 10 ácido 2-[(2S)-4-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico;
- 15 ácido 2-[(2S)-4-{2-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico; y
- ácido 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-bencimidazol-6-carboxílico, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.
- 20 Los inhibidores de ACC de ejemplo incluyen ácido 4-(4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il)benzoico, gemcabeno y firsocostat (GS-0976) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.
- 25 Los agonistas de FXR de ejemplo incluyen tropifexor (ácido 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-{(5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il)metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico), cilofexor (GS-9674), ácido obeticólico, LY2562175, Met409, TERN-101 y EDP-305 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.
- 30 Los inhibidores de KHK de ejemplo incluyen ácido [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acético y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.
- 35 Los inhibidores de DGAT2 de ejemplo incluyen (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamida (incluso sus formas sólidas cristalinas [Forma 1 y Forma 2]). Ver la patente estadounidense N.º 10.071.992.
- 40 Los inhibidores de BCKDK de ejemplo incluyen los descritos en el número de serie estadounidense 62/868.057, presentado el 28 de junio de 2019 y el número de serie estadounidense 62/868.542, presentado el 28 de junio de 2019, incluso los siguientes:
- 45 5-(5-cloro-4-fluoro-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(5-cloro-3-difluorometiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(5-fluoro-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(5-cloro-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(3,5-diclorotiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 50 5-(4-bromo-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(4-bromo-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 5-(4-cloro-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;
- 55 ácido 3-cloro-5-fluorotieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-5-fluorotieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(difluorometil)-5-fluorotieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5,6-difluorotieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico; y
- ácido 3,5-difluorotieno[3,2-*b*]tiofen-2-carboxílico;
- 65 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención puede coadministrarse con uno o más agentes antidiabéticos. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, metformina, agonistas del receptor de GLP-1 (descritos anteriormente en la presente), un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (descrito anteriormente en la presente), inhibidores de SGLT2 (descritos anteriormente en la presente), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)-10, activadores de AMPK (por ejemplo, ETC-1002 [ácido bempedoico]), sulfonilureas (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucosídeo hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), agonistas de PPAR γ (por ejemplo, balagliptazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isagliptazona, pioglitazona y rosiglitazona), agonistas de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto hirtosal y compuestos divulgados por Zhang, S. et al., *Drug Discovery Today*, 12[9/10], 373-381 [2007]), activadores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los de WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de oxidación de ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de quinasa del terminal amino c-jun (JNK), activadores de glucoquinasa (GKA), tales como los descritos en WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), agonistas del receptor de VPAC2, moduladores del receptor de glucagón, tales como los descritos en Demong, D.E. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, particularmente agonistas, tales como los descritos en WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21, tales como los descritos en Kharitonenkov, A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4):359-364, moduladores del receptor de TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, incluso, entre otros, TAK-875, moduladores de GPR120, particularmente agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) e inhibidores de SGLT1, tales como GSK1614235. Otro listado representativo de agentes antidiabéticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención puede encontrarse, por ejemplo, de la página 28, línea 35, a la página 30, línea 19, de WO2011005611.

Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoíl transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKC α , PKC β , PKC γ), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoíl transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de fijación al retinol 4, receptor de glucocorticoide, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de IL1, incluso IL1beta, y moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos enumerados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Los compuestos de la presente invención pueden coadministrarse con agentes contra la insuficiencia cardíaca tales como inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril), bloqueadores del receptor de angiotensina II (por ejemplo, candesartán, losartán, valsartán), inhibidores de neprilisina receptor de angiotensina (sacubitril/valsartán), bloqueador del canal I v ivabradina, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (por ejemplo, bisoprolol, succinato de metoprolol, carvedilol), antagonistas de aldosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona), hidralazina y dinitrato de isosorbida, diuréticos (por ejemplo, furosemida, bumetanida, torsemida, clorotiazida, amilorida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, triamtereno) o digoxina.

Los compuestos de la presente invención también pueden coadministrarse con agentes reductores del colesterol o lípidos, incluso los siguientes agentes de ejemplo: inhibidores de HMG CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (también denominado itavastatina, nivastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también denominado rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos (por ejemplo, gemfibrozil, pefmafibrato, fenofibrato, clofibrato); secuestrantes del ácido biliar (tales como questran, colestipol, colesevelam); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipoxygenasa; inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba); agentes de ácido nicotínico (por ejemplo, niacina, niacor, slo-niacina); ácido graso omega 3 (por ejemplo, epanova, aceite de pescado, ácido eicosapentaenoico); inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, obicetrapib) y moduladores de PCSK9 (por ejemplo, alirocumab, evolocumab, bococizumab, ALN-PCS [inclisiran]).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes hipertensivos, y las personas del oficio de nivel medio pueden determinar con facilidad tal actividad contra la hipertensión de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea). Los ejemplos de agentes hipertensivos adecuados

5 incluyen bloqueadores alfa-adrenérgicos; bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina y amlodipina); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benziazida, ácido etacrílico, tricrinafeno, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y los compuestos divulgados en las patentes estadounidenses N.º 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, los compuestos divulgados en WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un agente antianginoso de ejemplo es ivabradina.

10 Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibepradil.

15 Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados incluyen los glucósidos digitálicos y ouabaína.

20 En una forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos de bucle, tales como furosemida (tal como LASIX™), torsemida (tal como DEMADEX™), bemetanida (tal como BUMEX™) y ácido etacrílico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos tipo tiazida, tales como clorotiazida (tal como DIURIL™, ESIDRIX™ o HIDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tal como MICROZIDE™ u ORETIC™), benziazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, meticloriazida, politiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos tipo ftalimidina, tales como clortalidona (tal como HYGROTON™) y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina, tales como quinetazona; y (e) diuréticos moderadores de potasio, tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilorida (tal como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

25 En otra forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con un diurético de bucle. En aun otra forma de realización, el diurético de bucle se selecciona de furosemida y torsemida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con furosemida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con torsemida, que puede ser opcionalmente una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

30 35 En otra forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con un diurético tipo tiazida. En aun otra forma de realización, el diurético tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con clorotiazida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con hidroclorotiazida.

40 45 En otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con un diurético tipo ftalimidina. En aun otra forma de realización, el diurético tipo ftalimidina es clortalidona.

50 Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoide adecuados incluyen espironolactona y eplerenona.

55 Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil).

60 65 Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares que incluyen intervención coronaria percutánea (PCI), colocación de stents (*stenting*), stents eluyentes de fármacos, tratamiento con células madre y dispositivos médicos, tales como implante de marcapasos, desfibriladores o tratamiento de resincronización cardíaca.

70 En particular, cuando se administran como una sola dosis unitaria, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola dosis unitaria, se formulan de manera que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola dosis unitaria, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede recubrirse con un material que produzca una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener un recubrimiento entérico adicional, de manera que la liberación de este componente se produzca solo

en el intestino. Aun otro procedimiento implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) con un bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar adicionalmente los componentes activos.

5 El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosis o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio después de analizar la presente divulgación.

10 Para el tratamiento conjunto, tanto los compuestos de la presente invención como los demás tratamientos farmacológicos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) mediante procedimientos convencionales. Un compuesto de la Fórmula I o una sal de este está adaptado para uso terapéutico como agentes que antagonizan (incluso inhiben) MC4R en mamíferos, particularmente seres humanos, y es por ende útil para el tratamiento de las diversas afecciones (por ejemplo, las descritas en la presente) en las que está implicada tal acción.

15 La enfermedad/trastorno/afección que puede tratarse de acuerdo con la presente invención incluye, entre otros, caquexia (por ejemplo, caquexia asociada con cáncer, SIDA, CHF y/o CKD); anorexia/anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náusea; emesis; pérdida de peso (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria); síndrome del declive; sarcopenia; pérdida muscular; fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (por ejemplo, pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad; depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad; disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria.

20 La administración de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento que administre un compuesto de la presente invención de manera sistémica y/o local. Estos procedimientos incluyen vías orales, parenterales, intraduodenales, bucales, intranasales, etc. En general, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral, pero se puede usar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo, cuando la administración por vía oral no es adecuada para la diana o si el paciente no puede ingerir el fármaco.

25 Para la administración a pacientes humanos, una dosis diaria oral de los compuestos de la presente puede estar, por ejemplo, en el rango de 0,01 mg a 5000 mg en función, por supuesto, del modo y la frecuencia de administración, el estado patológico y la edad y la condición del paciente, etc. Se puede usar una dosis diaria oral en el rango de 1 mg a 2000 mg (por ejemplo, de 3 mg a 2000 mg). Otra dosis diaria oral está en el rango de 5 mg a 1000 mg. Para una mayor conveniencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosis unitaria. Si se desea, se pueden usar múltiples dosis diarias de la forma de dosis unitaria para aumentar la dosis diaria total. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contiene alrededor de 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 500 o 1000 mg del compuesto de la presente invención. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, puede estar fuera de los rangos típicos proporcionados en la presente.

30 Para la administración a pacientes humanos, una dosis diaria de infusión de los compuestos de la presente puede estar en el rango de 1 mg a 2000 mg en función, por supuesto, del modo y la frecuencia de administración, el estado patológico y la edad y la condición del paciente, etc. Otra dosis diaria de infusión está en el rango de 5 mg a 1000 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, puede estar fuera de los rangos típicos proporcionados en la presente.

35 40 45 De acuerdo con los procedimientos de tratamiento de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (denominada en la presente "combinación") se administra a un sujeto que necesite tal tratamiento, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico (por ejemplo, otro agente anticaquexia o antianorexia) pueden administrarse por separado o en una composición farmacéutica que contenga ambos. Se prefiere generalmente que la administración sea por vía oral.

50 55 60 65 Cuando una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico se administra en conjunto, la administración puede ser secuencial o simultánea. En algunas formas de realización, se usa la administración simultánea de combinaciones de fármacos. Para la administración separada o secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional pueden administrarse en cualquier orden y cada uno de estos puede administrarse a una frecuencia o régimen de dosis independiente. En algunas formas de realización, tal administración puede ser oral. En algunas formas de realización, tal administración puede ser oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser mediante procedimientos iguales o diferentes.

De acuerdo con los procedimientos de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación puede administrarse en forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, un compuesto de la presente invención o una combinación pueden administrarse a un paciente por separado o en conjunto en cualquier forma convencional de dosis oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo, polvo, pomada, crema, atomizador o loción), bucal o nasal (por ejemplo, pulverizador, gotas o inhalador).

Los compuestos de la invención o las combinaciones pueden administrarse solos o pueden administrarse en una mezcla con uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o portadores farmacéuticos conocidos en el estado de la técnica adecuados y seleccionarse con respecto a la vía deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar. El compuesto de la invención o la combinación puede formularse a fin de proporcionar formas de dosis de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada en función de la vía deseada de administración y la especificidad del perfil de liberación, de forma proporcional con las necesidades terapéuticas.

La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una combinación en una cantidad por lo general en el rango de alrededor de 1 % a alrededor de 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o incluso 95 % (en peso) de la composición, generalmente en el rango de alrededor de 1 %, 2 % o 3 % a alrededor de 50 %, 60 % o 70 %, con mayor frecuencia en el rango de alrededor de 1 %, 2 % o 3 % a menos de 50 %, tal como alrededor de 25 %, 30 % o 35 %.

Las personas del oficio de nivel medio conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o estos resultarán evidentes para ellas. Por ejemplo, ver Remington, J. P., The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 20.^a ed., 2000.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen por lo general soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles aceptables desde el punto de vista farmacéutico y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones injectables estériles. Los ejemplos de portadores o diluyentes acuosos o no acuosos adecuados (que incluyen solventes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de estos, triglicéridos, que incluyen aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Un portador preferido es éster de ácido caprílico/cáprico con glicerina o propilenglicol de marca Miglyol.RTM. (por ejemplo, Miglyol.RTM. 812, Miglyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840) disponible a través de Condea Vista Co., Cranford, N.J. La correcta fluidex puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones para inyección parenteral también pueden contener excipientes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulgentes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones puede lograrse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede obtenerse mediante el uso de agentes capaces de demorar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, masticables, pastillas, píldoras, polvos y preparaciones de múltiples partículas (gránulos). En tales formas de dosis sólidas, un compuesto de la presente invención o una combinación se mezclan con al menos un excipiente, diluyente o portador inerte. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados incluyen materiales, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o (a) uno o más agentes de relleno o expansores (por ejemplo, celulosa microcristalina [disponible como Avicel.TM. de FMC Corp.], almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silílico, xilitol, sorbitol, dextrosa, fosfato hidrogenado de calcio, dextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena media, óxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de aluminio y similares); (b) uno o más aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia y similares); (c) uno o más humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) uno o más agentes desintegrantes (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón sódico [disponible como Explotab.TM. de Edward Mendell Co.], polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio tipo A [disponible como Ac-di-sol.TM.], poliacrilin potásico [una resina de intercambio iónico] y similares); (e) uno o más retardantes de solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) uno o más aceleradores de absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) uno o más agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) uno o más adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de polioxilo, cetanol, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácido graso, dimetilpolisiloxano, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de las cápsulas y los comprimidos, las formas de dosis también pueden comprender agentes amortiguadores.

También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina

blanda o dura mediante el uso de excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosis sólidas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos, pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el estado de la técnica. También pueden contener agentes de opacidad, y también pueden estar hechas de una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar son ceras y sustancias poliméricas. El fármaco también puede presentarse en forma microencapsulada, si correspondiera, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Para los comprimidos, el agente activo comprenderá por lo general menos de 50 % (en peso) de la formulación, por ejemplo, menos de alrededor de 10 %, tal como 5 % o 2,5 % en peso. La porción predominante de la formulación comprende agentes de relleno, diluyentes, desintegrantes, lubricantes y, opcionalmente, saborizantes. En el estado de la técnica se conoce la composición de estos excipientes. Frecuentemente, los agentes de relleno/diluyentes comprenderán mezclas de dos o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina, manitol, lactosa (todos los tipos), almidón y fosfato dicálcico. Las mezclas de agentes de relleno/diluyentes comprenden, por lo general, menos de 98 % de la formulación y, preferentemente, menos de 95 %, por ejemplo, 93,5 %. Los desintegrantes preferidos incluyen Ac-di-sol.TM., Explotab.TM., almidón y laurilsulfato de sodio. Cuando está presente, un desintegrante comprende, en general, menos de 10 % de la formulación o menos de 5 %, por ejemplo, alrededor de 3 %. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Cuando está presente, un lubricante comprende, en general, menos de 5 % de la formulación o menos de 3 %, por ejemplo, alrededor de 1 %.

Los comprimidos pueden elaborarse mediante procesos de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, compresión directa o granulación en húmedo, en seco o por fusión, proceso de congelamiento por fusión y extrusión. Los núcleos de los comprimidos pueden tener una única capa o múltiples capas y pueden recubrirse con cubiertas adecuadas conocidas en el estado de la técnica.

Las formas de dosis líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosis líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en el estado de la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo y similares), Miglyole.RTM. (disponible a través de CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir excipientes, tales como agentes humectantes, emulgentes, de suspensión, endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención o las combinaciones incluyen soluciones, en donde el compuesto activo se disuelve completamente. Los ejemplos de solventes incluyen todos los solventes farmacéuticamente precedentes adecuados para administración oral, en particular, aquellos en donde los compuestos de la invención muestran buena solubilidad, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas a base de glicerilo y glicérido. Los sistemas a base de glicerilo y glicérido pueden incluir, por ejemplo, los siguientes productos de marca (y los productos genéricos correspondientes): Captex.TM. 355 EP (tricaprilato/caprato de glicerilo, de Abitec, Columbus, Ohio), Crodamol.TM. GTC/C (triglicérido de cadena media, de Croda, Cowick Hall, UK) o Labrafac.TM. CC (triglicéridos de cadena media, de Gattefosse), Captex.TM. 500P (triacetato de glicerilo, es decir, triacetin, de Abitec), Capmul.TM. MCM (mono y diglicéridos de cadena media, de Abitec), Migyol.TM. 812 (triglicérido caprílico/cáprico, de Condea, Cranford, N.J.), Migyol.TM. 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico, de Condea), Migyol.TM. 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, de Condea), Labrafil.TM. M1944CS (glicéridos de oleoil macrogol-6, de Gattefosse), Peceol.TM. (monooleato de glicerilo, de Gattefosse) y Maisine.TM. 35-1 (monooleato de glicerilo, de Gattefosse). Los aceites triglicéridos de cadena media (alrededor de C₈ a C₁₀) son de particular interés. Frecuentemente, estos solventes componen la porción predominante de la composición, es decir, más de alrededor de 50 %, en general, más de alrededor de 80 %, por ejemplo, alrededor de 95 % o 99 %. También se pueden incluir adyuvantes y aditivos con los solventes, principalmente como agentes que disimulan el sabor, agentes de palatabilidad y saborizantes, antioxidantes, estabilizantes, modificadores de la textura y la viscosidad y solubilizantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, también pueden comprender portadores, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de sorbitán y polioxietilensorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal comprenden preferentemente supositorios, que pueden

5 prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal, y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal, liberando así los componentes activos.

10 Las formas de dosis para la administración tópica de los compuestos de la presente invención o las combinaciones incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos y pulverizadores. Los fármacos se mezclan con un excipiente, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y cualquier conservante, amortiguador o propulsor necesario.

15 Algunos de los presentes compuestos son poco solubles en agua, por ejemplo, menos de alrededor de 1 µg/ml. Por lo tanto, las composiciones líquidas en solventes no acuosos solubilizantes, tales como los aceites triglicéridos de cadena media analizados anteriormente, son una forma de dosis preferida para estos compuestos.

20 Las dispersiones amorfas sólidas, que incluyen dispersiones formadas mediante un proceso de secado por pulverización, también son una forma de dosis preferida para los compuestos poco solubles de la invención. "Dispersión amorfísólida" significa un material sólido, en donde al menos una porción del compuesto poco soluble está en forma amorfísólida y se dispersa en un polímero hidrosoluble. "Amorfísólida" significa que el compuesto poco soluble no es cristalino. "Cristalino" significa que el compuesto exhibe un orden de rango largo en tres dimensiones de al menos

25 100 unidades de repetición en cada dimensión. Por lo tanto, el término "amorfísólida" pretende incluir no solo material que esencialmente no tiene orden, sino también material que puede tener algún grado menor de orden, pero el orden es en menos de tres dimensiones y/o es solo sobre distancia corta. El material amorfísólida puede caracterizarse mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica, tales como cristalográfica por difracción de rayos X en polvo (PXRD), RMN en estado sólido o técnicas térmicas, tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC).

30 Preferentemente, al menos una porción principal (es decir, al menos alrededor de 60 % en peso) del compuesto poco soluble en la dispersión amorfísólida es amorfísólida. El compuesto puede existir dentro de la dispersión amorfísólida en dominios o regiones amorfos relativamente puros, como una solución sólida del compuesto distribuida homogéneamente en todo el polímero o cualquier combinación de estos estados o aquellos estados que se encuentran entre estos. Preferentemente, la dispersión amorfísólida es sustancialmente homogénea a fin de que el compuesto amorfísólida esté disperso tan homogéneamente como sea posible en todo el polímero. Como se usa en la presente, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o regiones amorfos relativamente puros dentro de la dispersión amorfísólida es relativamente pequeña, en el orden de menos de 20 % en peso, y preferentemente menos de 10 % en peso de la cantidad total de fármaco.

35 40 Los polímeros hidrosolubles adecuados para usar en las dispersiones amorfas sólidas deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionen químicamente con el compuesto poco soluble de manera adversa, ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico y tener al menos algo de solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo, 1–8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y debería tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml sobre al menos una porción del rango de pH de 1–8.

45 Los polímeros hidrosolubles adecuados para usar con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. Entre estos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos; los polímeros ionizables celulósicos son de mayor preferencia.

50 55 Los polímeros hidrosolubles de ejemplo incluyen hidroxipropilmethylcelulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC), hidroxipropilmethylcelulosa ftalato (HPMCP), carboximetiletilcelulosa (CMEC), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmethylcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO, también conocidos como poloxámeros), y mezclas de estos. Los polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros y mezclas de estos. De máxima preferencia es HPMCAS. Ver la publicación de solicitud de patente europea N.º 0 901 786 A2.

60 65 Las dispersiones amorfas sólidas pueden prepararse de acuerdo con cualquier proceso para formar dispersiones amorfas sólidas que haga que al menos una porción principal (al menos 60 %) del compuesto poco soluble esté en estado amorfísólida. Tales procesos incluyen procesos mecánicos, térmicos y de solventes. Los procesos mecánicos de ejemplo incluyen molienda y extrusión; procesos de fusión que incluyen fusión por alta temperatura, fusión modificada por solvente y procesos de congelamiento por fusión; y procesos de solventes que incluyen precipitación de no solvente, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. Ver, por ejemplo, las siguientes patentes estadounidenses: N.º 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; N.º 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molienda; y N.º 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de congelamiento por fusión. En un proceso preferido, la dispersión amorfísólida se forma mediante secado por pulverización, como se divulga en la publicación de solicitud de patente europea N.º 0 901 786 A2. En este proceso, el compuesto y el polímero se disuelven en un solvente, tal como acetona o metanol, y el solvente luego se retira rápidamente de la solución mediante secado por atomización para formar la dispersión amorfísólida. Las dispersiones amorfas sólidas pueden

prepararse para contener hasta alrededor de 99 % en peso del compuesto, por ejemplo, 1 % en peso, 5 % en peso, 10 % en peso, 25 % en peso, 50 % en peso, 75 % en peso, 95 % en peso o 98 % en peso, según se deseé.

La dispersión sólida puede usarse como la forma de dosis en sí misma o puede servir como un producto para uso en manufactura (MUP) en la preparación de otras formas de dosis, tales como cápsulas, comprimidos, soluciones o suspensiones. Un ejemplo de una suspensión acuosa es una suspensión acuosa de 1:1 (p/p) de compuesto/dispersión secada por pulverización de HPMCAS-HF que contiene 2,5 mg/ml de compuesto en 2 % de polisorbato-80. Las dispersiones sólidas para usar en un comprimido o cápsula se mezclarán generalmente con otros excipientes o adyuvantes encontrados por lo general en tales formas de dosis. Por ejemplo, un agente de relleno de ejemplo para cápsulas contiene 2:1 (p/p) de compuesto/dispersión secada por pulverización de HPMCAS-MF (60 %), lactosa (flujo rápido) (15 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel.sup.(R)-102) (15,8 %), almidón de sodio (7 %), laurilsulfato de sodio (2 %) y estearato de magnesio (1 %).

Los polímeros de HPMCAS están disponibles en un grado bajo, medio y alto como Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF y Aqoat.sup.(R)-HF, respectivamente, a través de Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokio, Japón. En general, se prefieren los grados más altos de MF y HF.

De manera conveniente, el agua potable puede ser portador de un compuesto de la presente invención (o una combinación), por lo que se puede ingerir una dosis terapéutica del compuesto con la ingestión de agua diaria. El compuesto puede medirse directamente en agua potable, preferentemente en forma de un concentrado hidrosoluble líquido (tal como una solución acuosa de una sal hidrosoluble).

Estos compuestos también pueden administrarse a animales que no sean seres humanos, por ejemplo, para las afecciones detalladas anteriormente. La dosis exacta administrada de cada ingrediente activo variará según diversos factores que incluyen, entre otros, el tipo de animal y el estadio de la enfermedad que se trata, la edad del animal y las vías de administración.

Se usa una dosis de los agentes farmacéuticos de combinación que se van a usar junto con los compuestos de la Fórmula I o sus sales que es eficaz para la afección que se está tratando. Tales dosis pueden determinarse mediante ensayos estándar, tales como los mencionados anteriormente y los proporcionados en la presente. Los agentes de combinación pueden administrarse de manera simultánea o secuencial en cualquier orden.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio con un peso de alrededor de 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso no se encuentre en este rango, tales como niños y ancianos.

Los regímenes de dosis pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el tiempo, o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente, según lo requiera la situación terapéutica. En especial, resulta conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis.

Como se usa en la presente, forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente separadas útiles como dosis unitarias para los sujetos mamíferos que deben tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria de la invención está determinada por, y depende directamente de, (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes en el estado de la técnica para formar un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por lo tanto, la persona del oficio de nivel medio apreciará, en función de la divulgación proporcionada en la presente, que la dosis y el régimen de dosis se ajustan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica terapéutica. Es decir, se puede establecer con facilidad la dosis máxima tolerable, y también se puede determinar la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, así como los requisitos temporales para administrar cada agente a fin de proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. En consecuencia, si bien se ejemplifican ciertas dosis y regímenes de administración en la presente, estos ejemplos no limitan de modo alguno la dosis y el régimen de administración que pueden proporcionarse a un paciente al poner en práctica la presente invención.

Debe tenerse en cuenta que los valores de dosis pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se desea aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe tenerse en cuenta además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosis específicos deben ajustarse con el transcurso del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones; y que los rangos de dosis indicados en la presente son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance ni la puesta en práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine una persona del oficio de nivel medio. La determinación de dosis y regímenes de administración adecuados del agente quimioterapéutico es conocida en el ámbito pertinente y se entiende que la persona del oficio de nivel medio

podrá efectuarla una vez proporcionadas las explicaciones de la presente.

La presente invención comprende además el uso de un compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso como medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o cápsula de dosis unitaria). En otra forma de realización, la presente invención comprende el uso de un compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la elaboración de un medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o una cápsula de dosis unitaria) para tratar una o más de las afecciones identificadas previamente en las secciones anteriores que analizan procedimientos de tratamiento.

10 Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse a granel, como una dosis unitaria única o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en la presente, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de esa dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosis.

15 Estos agentes y compuestos de la invención pueden combinarse con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y similares. El régimen de dosis particular, es decir, dosis, cronograma y repetición, dependerá del individuo particular y sus antecedentes médicos.

20 Los portadores, excipientes o estabilizantes adecuados no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas y pueden comprender amortiguadores, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; sales, tales como cloruro de sodio; antioxidantes, que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol de fenol, butilo o bencilo; parabenos de alquilo, tales como parabeno de metilo o propilo; catecol;

25 resorcinal; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o Ig; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono, que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal

30 (por ejemplo, complejos de proteína Zn); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietenglicol (PEG).

Los liposomas que contienen estos agentes y/o compuestos de la invención se preparan mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica, tales como los descritos en las patentes estadounidenses N.º 4.485.045 y 35 4.544.545. Se divultan liposomas con un mejor tiempo de circulación en la patente estadounidense N.º 5.013.556. Se pueden generar liposomas particularmente útiles mediante el procedimiento de evaporación de fase inversa con una composición de lípidos que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros con un tamaño de poro definido para obtener liposomas con el diámetro deseado.

40 Estos agentes y/o los compuestos de la invención también pueden colocarse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, 45 nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divultan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.^a ed., Mack Publishing (2000).

50 Se pueden usar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención; las matrices tienen aspecto de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli[2-hidroxietil-metacrilato] o 'poli[vinilalcohol]'), poliláctidos (patente estadounidense N.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como los usados en LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), acetato isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

55 Las formulaciones que se utilizarán para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se logra con facilidad, por ejemplo, mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención se colocan por lo general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección hipodérmica.

60 Se pueden preparar emulsiones adecuadas con el uso de emulsiones lipídicas disponibles en el comercio, tales como Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ y Lipiphysan™. El ingrediente activo puede disolverse en una composición en emulsión mezclada previamente o, de manera alternativa, puede disolverse en un aceite (por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendra) y una emulsión formada al mezclarla con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soja o

lecitina de soja) y agua. Cabe destacar que se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. En general, las emulsiones adecuadas contienen hasta 20 % de aceite, por ejemplo, entre 5 y 20 %. La emulsión lipídica puede comprender gotas de grasa de 0,1 a 1,0 µm, en particular de 0,1 a 0,5 µm, y pueden tener un pH en el rango de 5,5 a 8,0.

- 5 Las composiciones en emulsión pueden ser aquellas que se preparan al mezclar un compuesto de la invención con Intralipid™ o los componentes de este (aceite de soja, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).
- 10 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados como se describieron anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico preferentemente estériles pueden nebulizarse mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas se pueden aspirar directamente del nebulizador, o el nebulizador se puede unir a una mascarilla facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, de dispositivos que suministran la formulación de manera adecuada.
- 15 Los compuestos de la presente pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación. Los compuestos de la invención también pueden formularse para la administración sostenida.
- 20 Las personas del oficio de nivel medio conocen procedimientos para preparar distintas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o aquellos serán evidentes de la mano de la presente divulgación. Se pueden encontrar ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.^a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).
- 25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener de 0,1 % a 95 % de los compuestos de la presente invención, preferentemente de 1 % a 70 %. En cualquier caso, la composición que se administrará contendrá una cantidad de compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto bajo tratamiento.
- 30 Debido a que un aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un profármaco de este o una sal de tal compuesto o profármaco y un segundo compuesto como se describió anteriormente. El kit comprende un medio para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, una botella dividida o un envoltorio de papel aluminio dividido. Por lo general, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es de particular conveniencia cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosis (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran en diferentes intervalos de dosis o cuando el médico tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.
- 35 40 Un ejemplo de tal kit es el denominado blíster. Los blísters son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísters consisten por lo general en una película de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que se envasarán. Luego, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las cavidades, y la película de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico sobre la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. En consecuencia, los comprimidos o las cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la lámina de plástico y la película. Preferentemente, la resistencia de la película es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse manualmente del blíster presionando la cavidad; de esta manera, se forma una abertura en la película, en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula luego puede retirarse a través de dicha abertura.
- 45 50 55 Puede ser conveniente proporcionar un ayudamemoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas, en donde los números corresponden a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal ayudamemoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, de la siguiente manera "Primera semana, Lunes, Martes, etc... Segunda semana, Lunes, Martes..." etc. Serán evidentes otras variaciones de ayudamemorias. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas administradas en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. El ayudamemoria debe reflejar esto.
- 60 65 En otra forma de realización específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para suministrar las

5 dosis diarias de a una por vez, en el orden en que deben usarse. Preferentemente, el dosificador está equipado con un ayudamemoria para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal ayudamemoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se suministraron. Otro ejemplo de tal ayudamemoria es una memoria de microchip con batería acoplado a una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee en voz alta la fecha en que se tomó la última dosis y/o le recuerda al sujeto cuándo debe tomar la siguiente dosis.

10 Además, debido a que un aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse de manera conjunta, la invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en una sola forma de dosis, tal como un solo comprimido o cápsula (entre otros), un comprimido o cápsula de dos o múltiples capas, o mediante el uso de componentes o compartimentos segregados dentro de un comprimido o cápsula.

15 El ingrediente activo puede administrarse como una solución en un vehículo acuoso o no acuoso, con o sin solventes, cosolventes, excipientes o agentes formadores de complejos adicionales seleccionados de diluyentes, excipientes, vehículos o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

20 El ingrediente activo puede formularse como una dispersión sólida o como un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25 El ingrediente activo puede formularse como un comprimido o cápsula de liberación inmediata o controlada (por ejemplo, suspendida, retardada o prolongada). De manera alternativa, el ingrediente activo puede administrarse como el ingrediente activo solo dentro de una cubierta de cápsula, sin excipientes adicionales.

25 EJEMPLOS

30 Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Se pueden preparar otros compuestos dentro del alcance de la presente invención mediante los procedimientos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el estado de la técnica. Todos los materiales de inicio en estas 35 preparaciones y ejemplos están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica o descritos en la presente.

40 Las reacciones se llevaron a cabo en aire o, cuando se empleaban reactivos o intermediarios sensibles al oxígeno o la humedad, en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Cuando correspondía, los aparatos de reacción se secaron al vacío dinámico mediante el uso de una pistola de calor, y se usaron solventes anhidros (productos Sure-SealTM de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin o productos DriSolvTM de EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). En algunos casos, se hicieron pasar solventes comerciales a través de columnas envasadas con tamices moleculares 4 Å hasta que se alcanzaron los siguientes estándares QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. En el caso de reacciones muy sensibles, los solventes se trataron adicionalmente con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilaron justo antes del uso. Se usaron otros reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional. En el caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o procedimientos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. Los productos se secaron generalmente al vacío antes de pasarlo a reacciones adicionales o someterlos a pruebas biológicas.

45 Cuando se indicó, las reacciones se calentaron mediante irradiación de microondas con Biotage Initiator o microondas Personal Chemistry Emrys Optimizer. El progreso de la reacción se monitoreó mediante análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos-espectrometría de masa (LCMS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y/o cromatografía de gases-espectrometría de masa (GCMS). La TLC se realizó en placas de gel de sílice recubiertas previamente con un indicador de fluorescencia (254 nm de longitud de onda de excitación) y se visualizó bajo luz UV y/o con manchas de yodo, permanganato de potasio, cloruro de cobalto(II), ácido fosfomolíbdico y/o molibdato de amonio cérico. Los datos de LCMS se obtuvieron en un instrumento Agilent 1100 Series con un automuestreador de Leap Technologies, columnas Gemini C18, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético, ácido fórmico o modificadores de hidróxido de amonio. El eluyente de columna se analizó mediante un barrido por espectrómetro de masa Waters ZQ en modos de iones positivos y negativos de 100 a 1200 Da. También se usaron otros instrumentos similares. Los datos de HPLC se obtuvieron generalmente en un instrumento Agilent 1100 Series mediante el uso de las columnas indicadas, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético o modificadores de hidróxido de amonio. Los datos de GCMS se obtuvieron mediante un horno Hewlett Packard 6890 con un inyector HP 6890, columna HP-1 (12 m x 0,2 mm x 0,33 µm) y gas portador de helio. La muestra se analizó en un barrido mediante detector selectivo de masa HP 5973 de 50 a 550 Da mediante ionización de electrones. Se realizaron purificaciones mediante cromatografía de líquidos de resolución media (MPLC) con un instrumento Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 o Biotage Isolera One y cartuchos de sílice Isco RediSep o Biotage Snap precargados. Se realizaron purificaciones quirales mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) quiral, por lo general con instrumentos Berger o Thar; columnas tales como columnas ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD u -OJ; y mezclas de CO₂ con metanol, etanol, 2-propanol o acetonitrilo, solas o modificadas con ácido trifluoroacético o propan-2-amina. Se usó detección UV para generar la recolección de fracciones. En el

caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o procedimientos, las purificaciones pueden variar: en general, los solventes y las relaciones de solventes utilizados para eluyentes/gradientes se eligieron de modo de proporcionar R_fs o tiempos de retención adecuados.

- 5 Los datos de espectrometría de masa se informan a partir del análisis de LCMS. Se realizó espectrometría de masa (MS) mediante ionización química de presión atmosférica (APCI), ionización de electrospray (ESI), ionización por impacto de electrones (EI) o fuentes de ionización por dispersión de electrones (ES). Los desplazamientos químicos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (¹H RMN) se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en espectrómetros Varian, Bruker o Jeol de 300, 400, 500 o 600 MHz.
- 10 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) en referencia a los picos residuales del solvente deuteroado (cloroformo, 7,26 ppm; CD₂HOD, 3,31 ppm; acetonitrilo-d₂, 1,94 ppm; sulfóxido de dimetilo-d₅, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). Las formas de los picos se describen de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto, m, multiplete; br s, singulete amplio; app, aparente. Los datos de SFC analítica se obtuvieron generalmente en un instrumento analítico Berger como se describió anteriormente. Los datos de rotación óptica se obtuvieron en un polarímetro PerkinElmer modelo 343 mediante el uso de una celda de 1 dm. Los microanálisis fueron realizados por Quantitative Technologies Inc. y estuvieron dentro de 0,4 % de los valores calculados.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones químicas se realizan a temperatura ambiente (alrededor de 23 grados Celsius).

- 20 A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron en el comercio y se utilizaron sin purificación adicional, o se prepararon con procedimientos conocidos en la literatura.
- 25 Los términos "concentrado" y "evaporado" y la expresión "concentrado al vacío" se refieren a la eliminación de solvente a presión reducida en un evaporador giratorio con una temperatura de baño menor de 60 °C. Las abreviaturas "min" y "h" significan "minutos" y "horas", respectivamente. El término "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "temperatura ambiente" significa una temperatura de 18 a 25 °C, "GCMS" se refiere a cromatografía de gases-espectrometría de masa, "LCMS" se refiere a cromatografía de líquidos-espectrometría de masa, "UPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de ultrarrresolución y "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución, "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico.

30 Se puede llevar a cabo hidrogenación en un agitador Parr en gas de hidrógeno presurizado, o en un aparato de hidrogenación de flujo Thales-nano H-Cube con hidrógeno al máximo y una velocidad de flujo de 1-2 ml/min a la temperatura especificada.

- 35 Los tiempos de retención de HPLC, UPLC, LCMS, GCMS y SFC se midieron mediante los procedimientos indicados en los procedimientos.
- 40 En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar los enantiómeros o diastereómeros de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los enantiómeros separados se denominan ENT-1 y ENT-2, de acuerdo con su orden de elución; de manera similar, los diastereómeros separados se denominan DIAST-1 y DIAST-2, de acuerdo con su orden de elución). En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió con un polarímetro. De acuerdo con los datos de su rotación observada (o los datos de su rotación específica), un enantiómero con una rotación en sentido horario se designó como el (+)-enantiómero, y un enantiómero con una rotación en sentido antihorario se designó como el (-)-enantiómero. Los compuestos racémicos se indican ya sea mediante la ausencia de estereoquímica dibujada o descrita o mediante la presencia de (+/-) de manera adyacente a la estructura; en este último caso, la estereoquímica indicada representa solo uno de los dos enantiómeros que conforman la mezcla racémica.

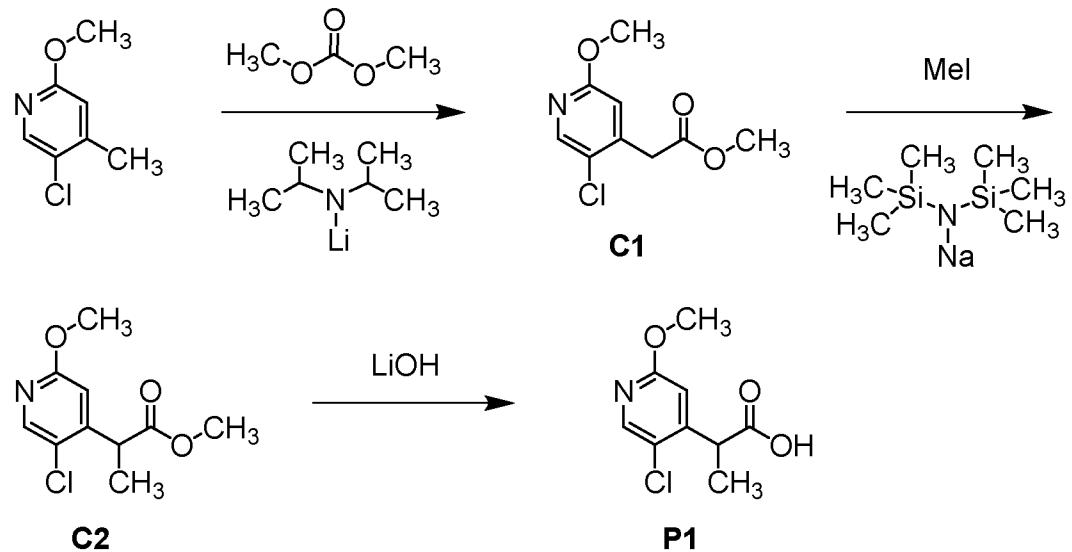
- 50 Los compuestos e intermediarios descritos a continuación se denominaron mediante la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2017.2.1, versión de archivo C40H41, versión 99535 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá). Las personas del oficio de nivel medio conocen la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2017.2.1, y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2017.2.1 corresponde en general con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre la nomenclatura de química orgánica y las normas del índice de CAS.

55 Los espectros de ¹H RMN de muchos de los compuestos de la presente indican una mezcla de rotámeros, debido a la presencia de funcionalidad amida y/o carbamato, y se han tabulado para reflejar la presencia de más de un rotámero.

60 PREPARACIONES

Las Preparaciones P1 – P33 describen preparaciones de algunos intermediarios o materiales de inicio utilizados para la preparación de ciertos compuestos de la invención.

65 Preparación P1

Ácido 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P1)*Etapa 1. Síntesis de metil (5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato (C1).*

Se agregó una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2 M; 1,9 l, 3,8 mol) por goteo a una solución a -30 °C de 5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (197 g, 1,25 mol) en tetrahidrofurano (1,4 l). Después de agitar la mezcla de reacción a -30 °C durante 1 hora, se agregó carbonato de dimetilo (338 g, 3,75 mol) por goteo; al final de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora. Luego se vertió en ácido clorhídrico (0,5 M, 7 l, 3,5 mol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,5 l); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C1 como un aceite amarillo. Rendimiento: 203 g, 0,941 mol, 75 %. LCMS *m/z* 216,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de metil 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C2).

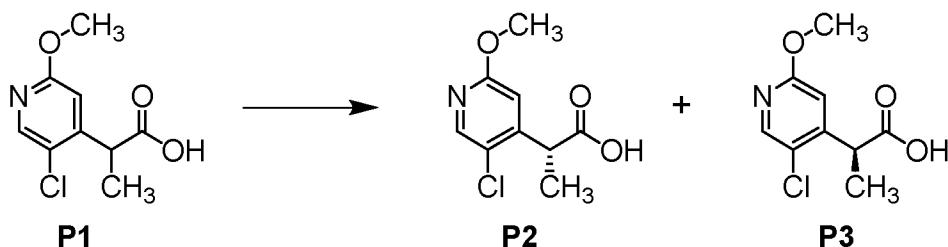
A una solución a -78 °C de C1 (175 g, 0,812 mol) en tetrahidrofurano (1,2 l) se le agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (2 M; 455 ml, 0,910 mol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, tras lo cual se agregó una solución de yodometano (172,6 g, 1,216 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) por goteo a -78 °C, y se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C2 como un aceite marrón. Mediante análisis de RMN y LCMS, este material se contaminó con algo del producto secundario dimetilado metil 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-metilpropanoato. Rendimiento: 136 g, ≤0,592 mol, ≤73 %. LCMS *m/z* 230,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄), pico de producto solamente: δ 8,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P1).

A una solución a 25 °C de C2 (168 g, 0,732 mol) en tetrahidrofurano (1 l) se le agregó por goteo una solución de hidróxido de litio monohidrato (61,4 g, 0,146 mol) en agua (300 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas, tras lo cual se concentró al vacío. El residuo acuoso se vertió en agua (500 ml) y se lavó con *tert*-butil metiléter (2 x 500 ml). La capa acuosa luego se ajustó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 3 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml); las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener P1 como un sólido blanco. Rendimiento: 122 g, 0,566 mol, 77 %. LCMS *m/z* 216,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparaciones P2 y P3

Ácido (2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P2) y ácido (2*S*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P3)



La separación de P1 (5,00 g, 23,2 mmol) en sus enantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 95:5 de dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 120 bar). El enantiómero que se eluyó en primer lugar, un aceite que se solidificó al reposar, se denominó P2, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar se denominó P3.

La estereoquímica absoluta indicada se asignó mediante la determinación de la estructura de cristal de rayos X de 15, que se sintetizó con este lote de P2 (ver más adelante *Ejemplo 15, Etapa alternativa 3*).

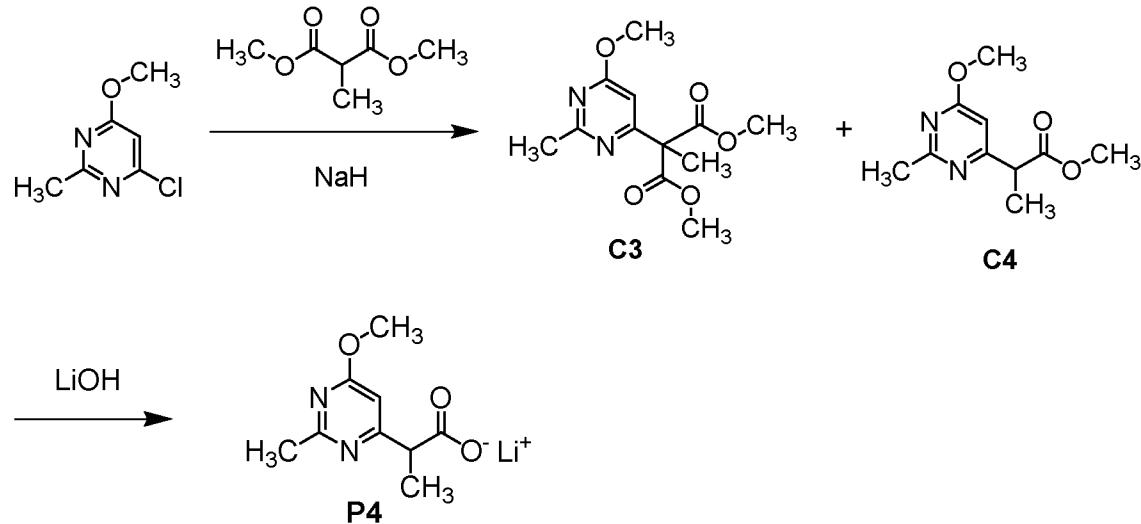
P2 – Rendimiento: 2,4 g, 11,1 mmol, 48 %. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,13 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Tiempo de retención: 3,98 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

P3 – Rendimiento: 2,4 g, 11,1 mmol, 48 %. Tiempo de retención: 4,22 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para P2).

20

Preparación P4

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoato de litio (P4)



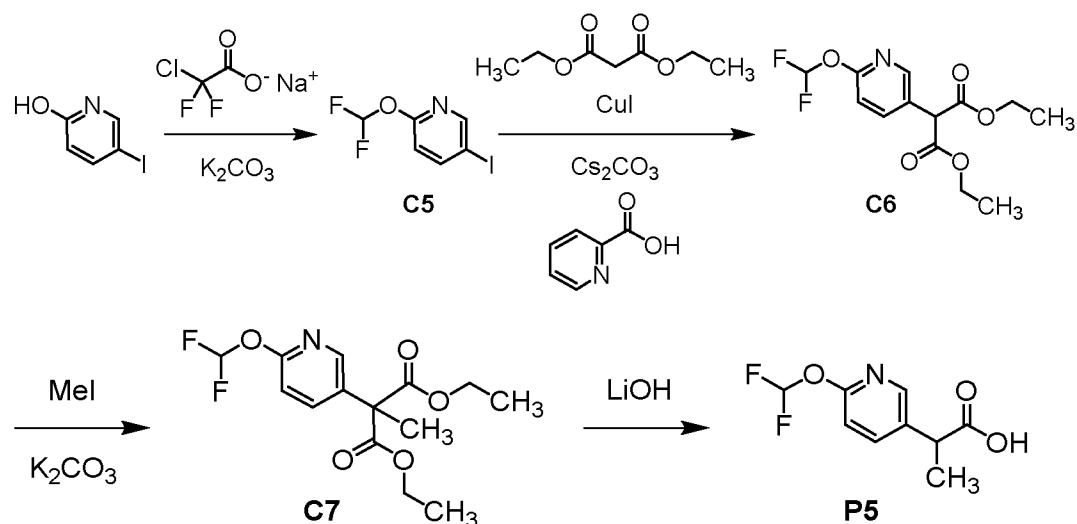
25

Etapa 1. Síntesis de dimetil (6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)(metil)propandioato (C3) y metil 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoato (C4).

Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 1,14 g, 28,5 mmol) a una solución de metilpropandioato de dimetilo (5,53 g, 37,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). Despues de 30 minutos, se agregó 4-cloro-6-metoxi-2-metilpirimidina (3,00 g, 18,9 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Luego se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo el producto (2,60 g) como un aceite amarillo. En función del análisis de RMN y LCMS, esto se caracterizó como una mezcla impura de C3 y C4, que se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z 211,1 y 269,2 [M+H] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄), picos característicos: δ 6,68 (s), 6,60 (s), 3,96 (s), 3,94 (s), 3,81 (q, $J = 7,2$ Hz), 3,75 (s), 3,68 (s), 2,54 (s), 2,52 (s), 1,79 (s), 1,47 (d, $J = 7,3$ Hz).

Etapa 2. Síntesis de 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propanoato de litio (P4).

Una solución de C3 y C4 (de la etapa anterior; 2,60 g, \leq 18,9 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,22 g, 29,1 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (45 ml) y agua (15 ml) se agitó a 45 °C durante 3 horas. Despues de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se sometió a liofilización, de lo que se obtuvo P4 como un sólido blanco. Rendimiento: 2,3 g, 11 mmol, 58 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 197,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10 *Preparación P5**Ácido 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]propanoico (P5)**Etapa 1. Síntesis de 2-(difluorometoxi)-5-yodopiridina (C5).*

20 Se agregaron cloro(difluoro)acetato de sodio (4,62 g, 30,3 mmol) y carbonato de potasio (5,58 g, 40,4 mmol) a una solución a 25 °C de 5-yodopiridin-2-ol (4,46 g, 20,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Luego, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C5 como un aceite. Rendimiento: 2,10 g, 7,75 mmol, 38 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (br d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*_{HF} = 72,6 Hz, 1H), 6,74 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de dietil [6-(difluorometoxi)piridin-3-il]propanedioato (C6).

30 Una mezcla de C5 (1,9 g, 7,0 mmol), propanedioato de dietilo (1,68 g, 10,5 mmol), yoduro de cobre(I) (133 mg, 0,698 mmol), ácido piridin-2-carboxílico (172 mg, 1,40 mmol) y carbonato de cesio (7,42 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C6 como un aceite incoloro (2,4 g). Según análisis de ¹H RMN, este material contenía propanedioato de dietilo residual; y una porción de esta muestra se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS *m/z* 304,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d), solo picos de producto: δ 8,14 (br s, 1H), 7,90 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por propanedioato de dietilo residual), 1,31 – 1,24 (m, 6H, asumido; parcialmente oscurecido por propanedioato de dietilo residual).

Etapa 3. Síntesis de dietil [6-(difluorometoxi)piridin-3-il](metil)propanedioato (C7).

45 A una solución de C6 (de la etapa anterior; 750 mg, \leq 2,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le agregó carbonato de potasio (1,03 g, 7,45 mmol). Se agregó yodometaño (527 mg, 3,71 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. Luego se combinó con una reacción similar llevada a cabo con C6 (250 mg, \leq 0,73 mmol), se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de

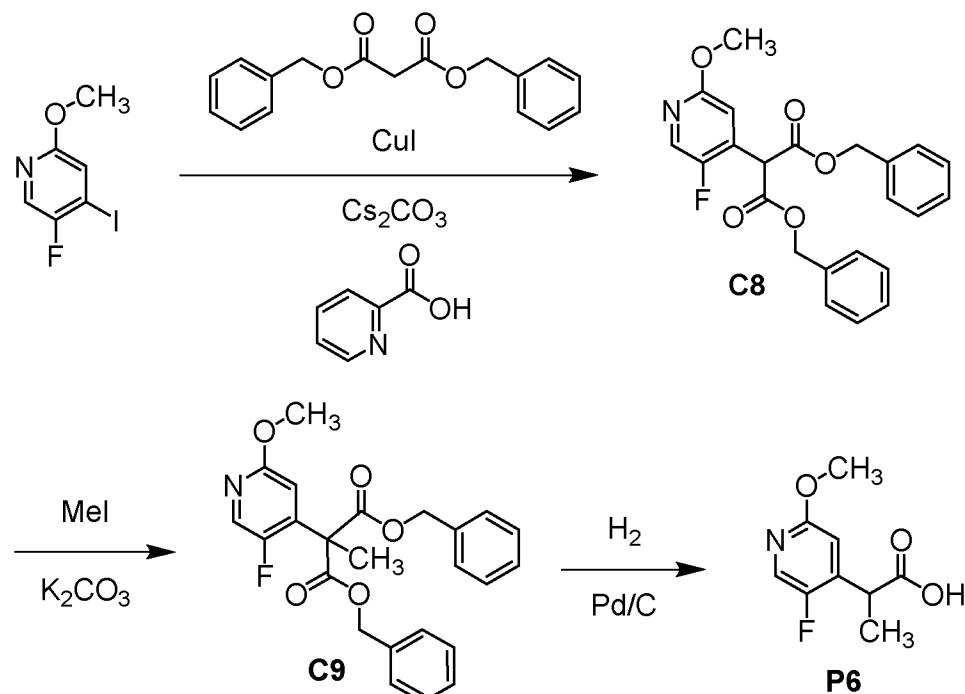
petróleo) se obtuvo C7 como un aceite. Rendimiento combinado: 738 mg, 2,33 mmol, 80 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 318,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,20 (br s, 1H), 7,81 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

5 *Etapa 4. Síntesis de ácido 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]propanoico (P5).*

A una solución a 25 °C de C7 (738 mg, 2,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio (279 mg, 11,6 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Estas capas orgánicas se desecharon. Despues de ajustar la capa acuosa a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M, se la extrajo con diclorometano (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener P5 como un sólido. Rendimiento: 337 mg, 1,55 mmol, 67 %. LCMS *m/z* 218,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*_{HF} = 73,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15 *Preparación P6*

Ácido 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P6)



Etapa 1. Síntesis de dibencil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanodioato (C8).

25 La reacción se llevó a cabo en tres lotes paralelos. A una solución a 25 °C de propanodioato de dibencilo (607 g, 2,13 mol) en tetrahidrofurano (1,5 L) se le agregó ácido piridin-2-carboxílico (35,0 g, 284 mmol), seguido de yoduro de cobre(I) (27,1 g, 142 mmol) y luego carbonato de cesio recién molido (1,39 kg, 4,27 mol). Despues de calentar la mezcla de reacción hasta 70 °C, se la trató por goteo con una solución de 5-fluoro-4-yodo-2-metoxipiridina (360 g, 1,42 mol) en tetrahidrofurano (800 ml), tras lo cual se continuó la agitación durante 16 horas a 70 °C.

30 Las tres mezclas de reacción se combinaron en este momento, se enfriaron hasta 25 °C y se filtraron a través de tierra diatomácea. La almohadilla de filtro se enjuagó con acetato de etilo (3 x 500 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 40 °C. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 l), se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida a 40 °C. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 1 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C8 (1,87 kg) como un aceite amarillo. Según análisis de ¹H RMN, este material se contaminó con propanodioato de dibencilo; una porción de esto se utilizó en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 410,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*), solo picos de producto: δ 8,01 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 10H, asumido; parcialmente oscurecido por el propanodioato de dibencilo residual), 6,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 12,2 Hz, Δ*v*_{AB} = 11,9 Hz, 4 H), 5,00 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

Etapa 2. Síntesis de dibencil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanodioato (C9).

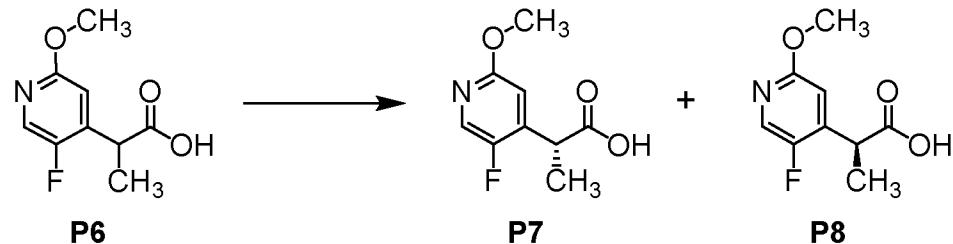
La reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. Se agitó una solución de C8 (de la etapa anterior; 575 g, ≤1,31 mol) en acetonitrilo (1,5 l) en un baño de agua helada durante 20 minutos, tras lo cual se agregó carbonato de potasio (582 g, 4,21 mol). Se continuó la agitación durante 10 minutos adicionales. Luego se agregó yodometano (302 g, 2,13 mol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se dejó que la reacción prosiguiera hasta que el análisis de LCMS indicó la conversión a C9. Una vez combinadas las dos mezclas de reacción, se filtraron a través de tierra diatomácea y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 1 l). Los filtrados combinados se concentraron a 40° C y el residuo se dividió en acetato de etilo (2 l) y agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El producto crudo resultante se disolvió en éter de petróleo (1,5 l) y se agitó a 0 °C durante 2 horas; se recolectó un sólido mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se absorbió en éter de petróleo (500 ml) y luego se enfrió hasta 0° C para obtener un sólido adicional, que se aisló mediante filtración. Los dos sólidos se combinaron, se suspendieron en éter de petróleo (800 ml) y se agitaron a 20 °C durante 16 horas. De la recolección posterior mediante filtración se obtuvo C9 como un sólido amarillo. Rendimiento: 670 g, 1,58 mol, 60 % en 2 etapas. LCMS m/z 423,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 10H), 6,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P6).

La reacción se llevó a cabo en cuatro lotes paralelos. A una solución a 25 °C de C9 (200 g, 472 mmol) en acetato de etilo (1 l) se le agregó 10 % de paladio sobre carbón (húmedo; 40 g). La mezcla se desgasificó al vacío y luego se purgó con nitrógeno; este ciclo de evacuación-purga se llevó a cabo un total de tres veces. La mezcla se desgasificó de nuevo al vacío y luego se purgó con hidrógeno; este ciclo de evacuación-purga también se llevó a cabo un total de tres veces. La mezcla se hidrogenó (30 psi) a 50 °C durante 16 horas. Las cuatro mezclas de reacción se combinaron y se filtraron a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el filtrado se concentró al vacío a 45 °C. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 10 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo P6 como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 270 g, 1,36 mmol, 72 %. LCMS m/z 199,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Preparaciones P7 y P8

Ácido (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P7) y ácido (2S)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P8)



La separación de P6 (700 g, 3,51 mmol) en sus enantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiraldak AD-H, 50 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 9:1 de dióxido de carbono/2-propanol; velocidad de flujo: 250 ml/minuto; contrapresión: 120 bar). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como P7 y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como P8; ambos se aislaron como sólidos.

P7 - Rendimiento: 260 g, 1,30 mol, 37 %. Tiempo de retención: 3,17 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: 2-propanol; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

P8 - Rendimiento: 400 g, 2,01 mol, 57 %. Tiempo de retención: 3,36 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para P7).

Las estereoquímicas absolutas indicadas para P7 y P8 se asignaron sobre la base de la comparación con la muestra de P7 sintetizada en la *Preparación alternativa (N.º 1)* de P7; la configuración de ese material se estableció mediante un estudio cristalográfico de rayos X del compuesto derivado 14 (ver más adelante).

Tiempo de retención para P7 de las *Preparaciones P7 y P8*: 2,86 minutos.

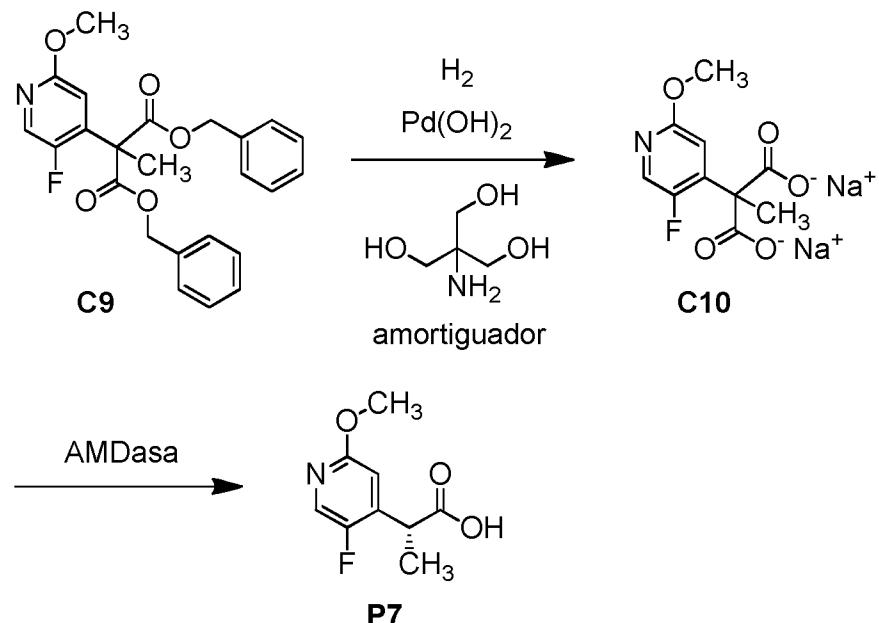
Tiempo de retención para P7 de la *Preparación alternativa (N.º 1)* de P7: 2,86 minutos.

Tiempos de retención para una mezcla racémica de P7 y P8: 2,87 y 3,16 minutos.

- Estos tres análisis se llevaron a cabo con el mismo procedimiento analítico: (columna: Chiral Technologies Chiralpak[®] 5 IG, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol; gradiente: 5 % de B durante 1 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 7 minutos; velocidad de flujo: 3 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

Preparación alternativa (N.º 1) de P7

- 10 Ácido (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P7)



- 15 Etapa 1. Síntesis de (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanodioato disódico (C10).

- Se preparó una solución de amortiguador 1,0 M, pH 8,0 de la siguiente manera: una solución de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 mol) en agua (900 ml) se ajustó a pH 8,0 mediante la adición de ácido clorhídrico (37,5 % en peso, aproximadamente 40 ml) y luego se la llevó a un volumen de 1 l mediante la adición de agua.

- Se cargó un reactor de hidrogenación con hidróxido de paladio sobre carbón (10 %; 5,00 g). A esto se le agregó una solución de C9 (50,0 g, 118 mmol) en tolueno (50 ml, 1 volumen); se utilizó tolueno adicional (50 ml) para enjuagar el matraz, y esto también se agregó a la mezcla de reacción. Se agregó una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 M, 118 ml, 236 mmol), la solución de amortiguador de pH 8,0 descrita anteriormente (1,0 M; 250 ml, 250 mmol), y agua (132 ml), y se purgó la mezcla resultante con nitrógeno (3,5 bar) seguido de hidrógeno (3,5 bar); este proceso de purga se llevó a cabo un total de tres veces. Después de llevar la mezcla a 20 °C, agitando a 100 rpm, se presurizó con hidrógeno a 3,45 bar, tras lo cual se aumentó la velocidad de agitación a 750 rpm. Después de hidrogenizar durante 4 horas a 20 °C, la velocidad de agitación se redujo a 250 rpm y la reacción se purgó tres veces con nitrógeno (3,5 bar). El catalizador se eliminó mediante filtración y el reactor se enjuagó con agua (100 ml), que luego se usó para lavar la torta de filtro. La fase acuosa de los filtrados combinados (590 ml, pH 8,2), que contenía C10, se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z 244.2 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 2. Síntesis de ácido (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P7).

- Se cargó un recipiente encamisado de 2 l (ajustado a una temperatura de camisa de 20 °C) con agitador superior con C10 (solución acuosa de la etapa anterior; ≤118 mmol), y la velocidad de agitación se estableció a 200 rpm. Una solución de polvo de extracto libre de células liofilizado de AMDasa de *Bordetella bronchiseptica* (1,75 g) (Esta aril malonato descarboxilasa [AMDasa] de *Bordetella bronchiseptica* es una enzima de tipo silvestre descrita en la literatura con el número de acceso Q05115 que se expresó de manera recombinante en *E. coli* y se cargó como un polvo de extracto libre de células liofilizado. Referencias de literatura: S. K. Gaßmeyer *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, 8, 916 – 921; K. Okrasa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7691 – 7694) en agua (17,5 ml) se cargó luego en el reactor, junto con un enjuague con agua del recipiente de enzima (5 ml). Después de 15 horas, la velocidad de agitación se redujo a 100 rpm y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6,0 mediante adiciones secuenciales de ácido clorhídrico (4,0 M, porciones de 5 ml, 38 ml). En este momento, la mezcla se agitó durante 1,5 horas para

permitir que disminuya la liberación de gases, tras lo cual se acidificó a un pH ≤ 2,0 mediante la adición adicional de ácido clorhídrico (4,0 M, total de 85 ml). Se agregó *tert*-butil metiléter (300 ml) y se continuó la agitación a 200 rpm durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (25 g) mediante el uso de un embudo Büchner y papel de filtro; el reactor se enjuagó con *tert*-butil metiléter (100 ml), que luego se usó para lavar la torta de filtro. La capa acuosa de los filtrados combinados se extrajo de la misma manera con *tert*-butil metiléter (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio (50 g) y se filtraron; la torta de filtro se lavó con *tert*-butil metiléter (25 ml). Los filtros combinados se concentraron al vacío a 30 °C para obtener un aceite, que se solidificó con secado al vacío durante la noche para obtener P7 como un sólido blancuzco. Rendimiento: 18,88 g, 94,8 mmol, 80 % en 2 etapas. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,4 – 10,3 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

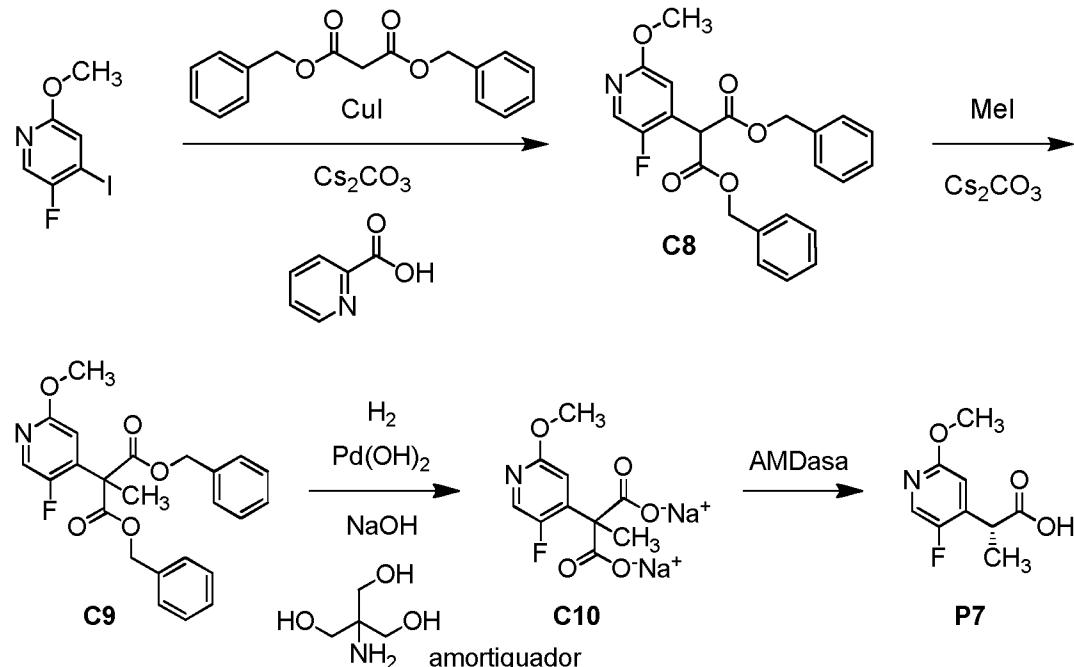
De la combinación de P7 de la etapa anterior (18,6 g, 93,4 mmol) y P7 (24,9 g, 125 mmol) de una reacción similar de C10 con AMDasa se obtuvo un sólido levemente rosado, con un exceso enantiomérico de 98,5 %. ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Tiempo de retención: 2,86 minutos (columna: Chiral Technologies Chiraldak IG, 4,6 x 250 mm, 5 μm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol; gradiente: 5 % de B durante 1 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 7 minutos; velocidad de flujo: 3 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

La estereoquímica absoluta indicada de P7 se asignó sobre la base de la conversión de este lote de P7 al Ejemplo 14; la estereoquímica absoluta de 14 se estableció mediante análisis de rayos X de cristal único (ver más adelante).

Preparación alternativa (N.º 2) de P7

Ácido (2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P7)

25



30 *Etapa 1. Síntesis de dibencil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanodioato (C8).*

Una mezcla de ácido piridin-2-carboxílico (24,6 g, 0,200 mol), yoduro de cobre(I) (19,1 g, 0,100 mol) y carbonato de cesio (977 g, 3,00 mol) en tetrahidrofurano (1,26 l; 5 volúmenes) se calentó hasta una temperatura interna de 60 °C a 70 °C, tras lo cual se agregó una solución de 5-fluoro-4-yodo-2-metoxipiridina (253 g, 1,00 mol) y propanodioato de dibencilo (426 g, 1,50 mol) en tetrahidrofurano (250 ml, 1 volumen). Después de calentar la mezcla de reacción hasta de 60 °C a 70 °C durante aproximadamente de 3 a 6 horas, se dejó que se enfrié hasta 15 °C a 30 °C y se filtró a través de tierra diatomácea (250 g). La torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano (500 ml, 2 volúmenes) y los filtrados combinados, que contenían C8, se usaron directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN representativa (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 10H, asumido; parcialmente oscurecido por el propanodioato de dibencilo residual), 6,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 12,3 Hz, Δ*v*_{AB} = 14,9 Hz, 4 H), 4,99 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Etapa 2. Síntesis de dibencil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanodioato (C9).

Se agregó lentamente yodometano (284 g, 2,00 mol) a una mezcla a de 10 °C a 20 °C de carbonato de cesio (977 g, 3,00 mol) y una solución de C8 (de la etapa anterior, solución en tetrahidrofurano; ≤1,00 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a de 10 °C a 20 °C durante aproximadamente de 10 a 12 horas, se la filtró a través de tierra diatomácea (250 g). La torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano (500 ml, 1,2 volúmenes) y los filtrados combinados se concentraron hasta de 1 a 2 volúmenes. La mezcla resultante se diluyó con acetato de propan-2-ilo (1,25 l, 3,1 volúmenes), se lavó secuencialmente con agua (750 ml, 1,8 volúmenes), solución acuosa de cloruro de amonio (20 %; 750 ml) y solución acuosa de cloruro de sodio (20 %, 750 ml), y se concentró al vacío. El solvente restante se intercambió con heptano y se dejó que procediera la precipitación a partir de heptano (de 2 a 3 volúmenes) a una temperatura de 15 °C a 25 °C. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se trituró con una mezcla de heptano (450 ml) y acetato de propan-2-ilo (50 ml) para obtener C9 como un sólido. Se llevaron a cabo tres lotes de la química en las etapas 1 y 2, y se combinaron los lotes finales de C9. Rendimiento: 675 g, 1,59 mol, aproximadamente 53 % en 2 etapas. ^1H RMN representativa (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 10H), 6,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

15 *Etapa 3. Síntesis de (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanoato disódico (C10).*

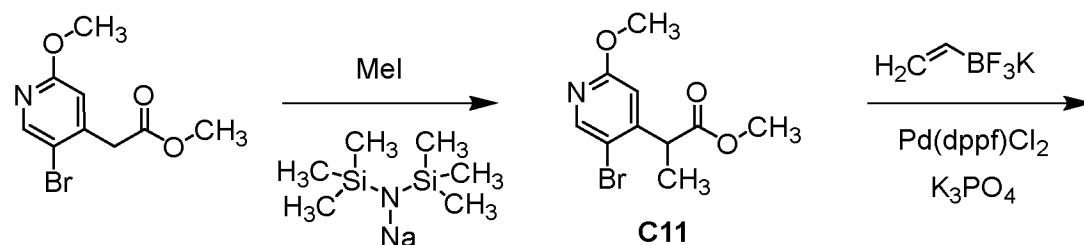
Se agregaron una solución de amortiguador (pH 8,0; 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 mol) y ácido clorhídrico concentrado [46 ml, 0,23 volúmenes] en agua [1 l, 5 volúmenes], e hidróxido de paladio sobre carbón (10 %, 20 g) a una mezcla de 15 °C a 25 °C de C9 (200 g, 0,472 mol) en tolueno (400 ml, 2 volúmenes). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (38,8 g, 0,970 mol) en agua (1 l, 5 volúmenes), tras lo cual se agitó la mezcla durante aproximadamente de 10 a 20 minutos. Después de purgar el reactor con nitrógeno y luego con hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a de 15 °C a 30 °C en una bolsa de hidrógeno (aproximadamente 10 l), hasta que el análisis de HPLC indicó que había ≤0,5 % de C9 (aproximadamente 22 horas) (tiempo de retención: 11,44 minutos. Condiciones de HPLC. Columna: Agilent Technologies ZORBAX Eclipse Plus C18, 4,6 x 100 mm, 3,5; m; fase móvil A: 0,1 % de ácido fosfórico en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 5 % de B durante 3 minutos, luego de 5 % a 100 % de B durante 9 minutos, luego 100 % de B durante 3 minutos; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto). La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua (2,6 volúmenes); la capa acuosa del filtrado, que contenía C10, se llevó directamente a la siguiente etapa.

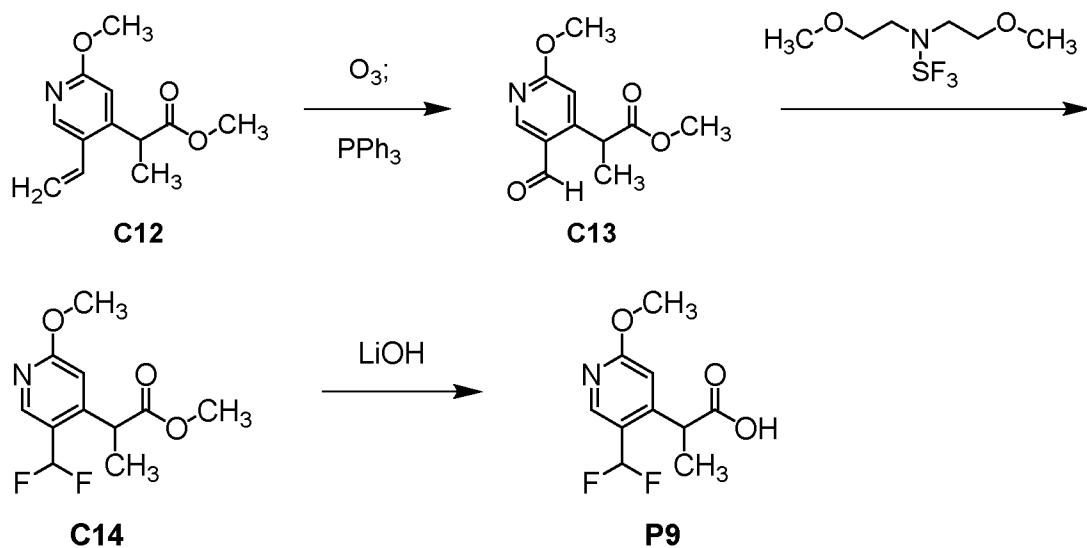
30 *Etapa 4. Síntesis de ácido (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P7).*

Una mezcla de AMDasa (7 g) en agua (70 ml, 0,35 volúmenes) y C10 (de la etapa anterior, como una solución en agua, ≤0,472 mol) se agitó a de 15 °C a 30 °C hasta que el análisis de HPLC indicó que había ≤0,5 % de C10 (aproximadamente 16 horas) (tiempo de retención: 5,80 minutos. Condiciones de HPLC idénticas a las descritas en la etapa 3, *Síntesis de (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanoato disódico [C10]*). Luego se agregó lentamente ácido clorhídrico (4,0 M) hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanzó 6,0, tras lo cual se continuó la agitación durante 1,5 horas. Luego se ajustó el pH a ≤2,0 (rango, de 1,5 a 2,0) mediante la adición adicional de ácido clorhídrico (4,0 M). Después de la adición de ter-butil metiléter (1,2 l, 6 volúmenes), la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (100 g) y la fase acuosa del filtrado se extrajo con ter-butil metiléter (800 ml, 4 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio (15 %; 600 ml, 3 volúmenes) y se concentraron hasta de 2 a 2,5 volúmenes a una temperatura ≤45 °C y una presión ≤-0,08 MPa. Se agregó *n*-heptano (600 ml, 3 volúmenes) y la mezcla se concentró hasta de 3 a 5 volúmenes a una temperatura ≤45 °C y una presión ≤-0,08 MPa; esta dilución/concentración de heptano se llevó a cabo un total de 3 veces. Después de agitar la mezcla resultante a de 0 °C a 10 °C durante aproximadamente de 1 a 2 horas, se recolectó el precipitado mediante filtración, de lo que se obtuvo P7 como un sólido blancuzco con un exceso enantiomérico de 99,8 %. Rendimiento: 80,0 g, 0,402 mol, 85 % en 2 etapas. ^1H RMN representativa (500 MHz, cloroformo- d) δ 11,68 (v br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 6,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

50 *Preparación P9*

Ácido 2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoico (P9)





5 *Etapa 1. Síntesis de metil 2-(5-bromo-2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C11).*

Se agregó por goteo una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (2 M; 1 ml, 2 mmol) a una solución a -78 °C de metil (5-bromo-2-metoxipiridin-4-il)acetato (415 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Despues de agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, se agregó por goteo una solución de yodometano (0,5 ml, 8 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta -30 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas, tras lo cual se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo) se obtuvo C11 como un aceite incoloro. Rendimiento: 376 mg, 1,37 mmol, 86 %. LCMS *m/z* 276,0 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,23 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 *Etapa 2. Síntesis de metil 2-(5-etenil-2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C12).*

Una mezcla de C11 (376 mg, 1,37 mmol), vinitrifluoroborato de potasio (460 mg, 3,43 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (201 mg, 0,275 mmol) y fosfato de potasio (872 mg, 4,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción; el filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C12 como un aceite incoloro. Rendimiento: 188 mg, 0,850 mmol, 62 %. LCMS *m/z* 222,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,21 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 17,3, 10,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,56 (br d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,32 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

30 *Etapa 3. Síntesis de metil 2-(5-formil-2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C13).*

Una solución de C12 (195 mg, 0,881 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió hasta -78 °C y luego se trató con una corriente de oxígeno enriquecido con ozono hasta que persistió un color azul. Despues de 5 minutos, se burbujeó una corriente de nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción hasta que desapareció el color azul, tras lo cual se agregó trifenilfosfina (439 mg, 1,67 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas, en cuyo momento se combinó con una reacción similar llevada a cabo con C12 (63 mg, 0,28 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C13 como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 124 mg, 0,555 mmol, 48 %. LCMS *m/z* 224,0 [M+H]⁺.

40 *Etapa 4. Síntesis de metil 2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoato (C14).*

A una solución de C13 (124 mg, 0,555 mmol) en diclorometano (5 ml) se le agregó trifluorouro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (614 mg, 2,78 mmol). Despues de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C14 como un aceite incoloro. Rendimiento: 110 mg, 0,449 mmol, 81 %. LCMS *m/z* 246,1 [M+H]⁺.

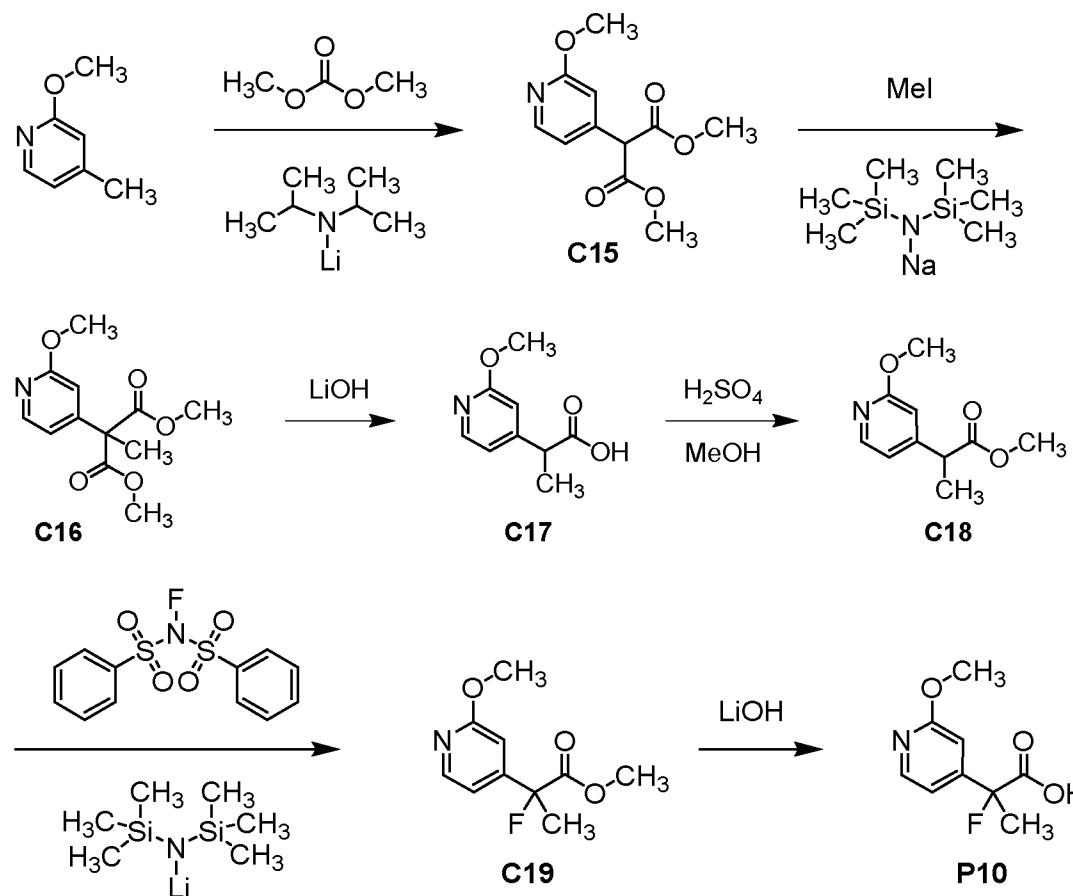
¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,28 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (t, *J*_{HF} = 54,5 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de ácido 2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]propanoico (P9).

A una solución de C14 (145 mg, 0,591 mmol) en metanol (10 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas, tras lo cual se concentró al vacío y se lavó con *ter*-butil metiléter (2 x 5 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener P9 como un aceite amarillo. Rendimiento: 132 mg, 0,571 mmol, 97 %. LCMS *m/z* 232,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,26 (s, 1H), 6,96 (t, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparación P10

Ácido 2-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P10)



Etapa 1. Síntesis de dimetil (2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C15).

A una solución a -10 °C de 2-metoxi-4-metilpiridina (5,00 g, 40,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó diisopropilamida de litio (solución 2 M en tetrahidrofurano; 81,2 ml, 162 mmol). Despues de agitar la mezcla de reacción a -10 °C durante 1,5 horas, se agregó carbonato de dimetilo (14,6 g, 162 mmol) y se continuó la agitación a -10 °C durante 1,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 25° C y se agitó durante 16 horas, tras lo cual se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C15 como un aceite amarillo. Rendimiento: 4,92 g, 20,6 mmol, 51 %. LCMS *m/z* 240,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

De la purificación cromatográfica también se obtuvo el producto de monoacilación, metil (2-metoxipiridin-4-il)acetato.

Rendimiento: 1,29 g, 7,12 mmol, 18 %. LCMS m/z 182,1 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,11 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,68 – 6,66 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

Etapa 2. Síntesis de dimetil (2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanodioato (C16).

5 Se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (solución 2 M en tetrahidrofuran; 14,0 ml, 28,0 mmol) a una solución a -78 °C de C15 (4,47 g, 18,7 mmol) en tetrahidrofuran (30 ml). Despues de agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, se agregó yodometano (1,40 ml, 22,5 mmol). Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta -40 °C, se agitó durante 2 horas, se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 horas adicionales, tras lo cual se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C16 como un aceite amarillo. Rendimiento: 3,29 g, 13,0 mmol, 70 %. LCMS m/z 254,1 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,74 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 1,83 (s, 3H).

10 15 *Etapa 3. Síntesis de ácido 2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico (C17).*

20 Se agitó una solución de C16 (3,28 g, 13,0 mmol) e hidróxido de litio (1,24 g, 51,8 mmol) en una mezcla de tetrahidrofuran (20 ml) y agua (10 ml) a 45 °C durante 5 horas. El análisis de LCMS indicó la conversión a C17: LCMS m/z 182,1 [M+H]⁺, y la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener C17 como un sólido blanco (2,40 g). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. Síntesis de metill 2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C18).

25 30 Se agitó una mezcla de C17 (de la etapa anterior; 2,40 g, ≤13,0 mmol) y ácido sulfúrico (2,5 ml) en metanol (25 ml) a 60 °C durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener C18 como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,56 g, 7,99 mmol, 61 % en 2 etapas. LCMS m/z 196,2 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de metil 2-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C19).

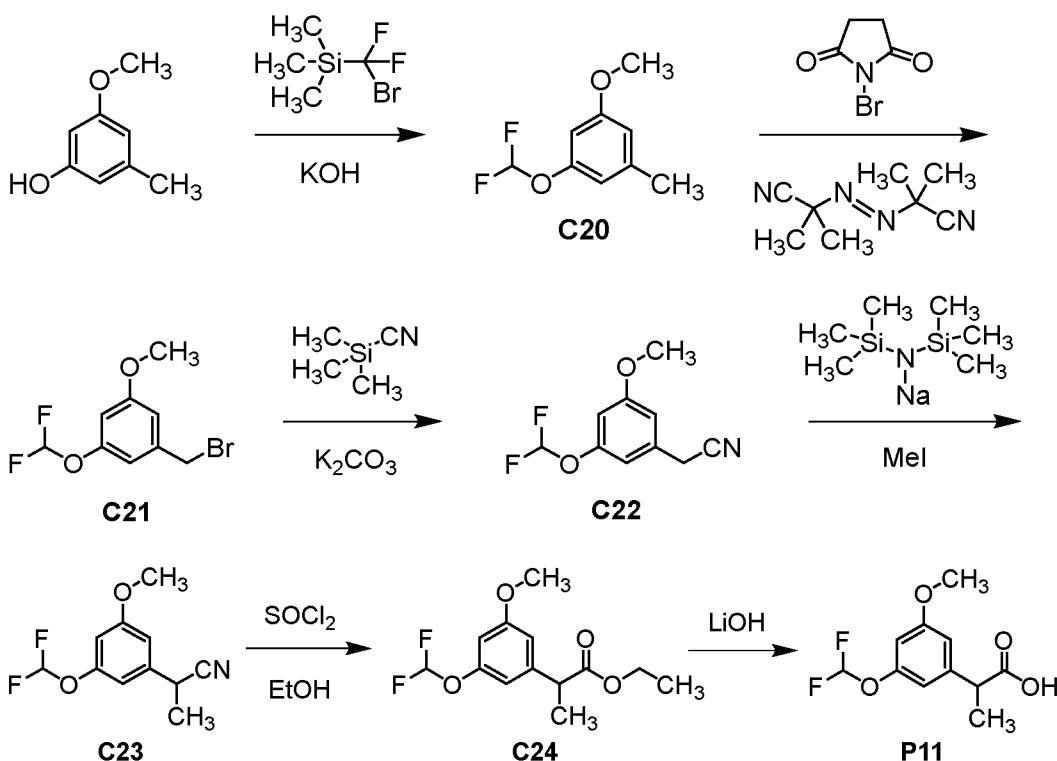
35 40 Una solución a -78 °C de C18 (500 mg, 2,56 mmol) en tetrahidrofuran (13 ml) se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofuran 3,33 ml, 3,33 mmol). Despues de agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos, se agregó una solución de N-(bencensulfonil)-N-fluorobencensulfonamida (969 mg, 3,07 mmol) en tetrahidrofuran (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 horas, tras lo cual se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C19 como un aceite amarillo. Rendimiento: 400 mg, 1,88 mmol, 73 %. LCMS m/z 214,1 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,18 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,89 (d, J_{HF} = 22,3 Hz, 3H).

45 *Etapa 6. Síntesis de ácido 2-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoico (P10).*

50 Una solución de C19 (400 mg, 1,88 mmol) e hidróxido de litio (89,9 mg, 3,75 mmol) en una mezcla de tetrahidrofuran (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 45 °C durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (12 ml) y se ajustó a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 3 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener P10 como un aceite amarillo. Rendimiento: 300 mg, 1,51 mmol, 80 %. LCMS m/z 200,1 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,9 – 9,4 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,92 (d, J_{HF} = 22,2 Hz, 3H).

55 *Preparación P11*

Ácido 2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]propanoico (P11)



Etapa 1. Síntesis de 1-(difluorometoxi)-3-metoxi-5-metilbenceno (C20).

Se agregaron secuencialmente una solución acuosa de hidróxido de potasio (solución al 20 %; 60,9 g, 217 mmol) y [bromo(difluoro)metil](trimetil)silano (11,3 ml, 72,7 mmol) a una solución a 0 °C de 3-metoxi-5-metilfenol (5,00 g, 36,2 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 4,5 horas, se la diluyó con agua (50 ml) y se la extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C20 como un aceite incoloro. Rendimiento: 6,27 g, 33,3 mmol, 92 %. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,76 (t, J_{HF} = 74,4 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,49 – 6,46 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 1-(bromometil)-3-(difluorometoxi)-5-metoxibenceno (C21).

Una mezcla de C20 (3,00 g, 15,9 mmol), 2,2'-azobisisobutironitrilo (262 mg, 1,60 mmol) y N-bromosuccinimida (2,84 g, 15,9 mmol) en tetraclorometano (90 ml) se agitó a 80 °C durante 8 horas. De la concentración al vacío se obtuvo C21 como un aceite amarillo. Rendimiento: 4,0 g, 15 mmol, 94 %. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d4), solo picos de producto, picos característicos: δ 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 – 6,60 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

25 Etapa 3. Síntesis de [3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]acetonitrilo (C22).

A una solución de C21 (4,0 g, 15 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le agregaron secuencialmente carbonato de potasio (3,11 g, 22,5 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2,2 g, 22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó la presencia de C22: LCMS m/z 214,1 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C22 como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,20 g, 5,63 mmol, 38 %.
¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,84 (t, J_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 6,68 – 6,66 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]propanonitrilo (C23).

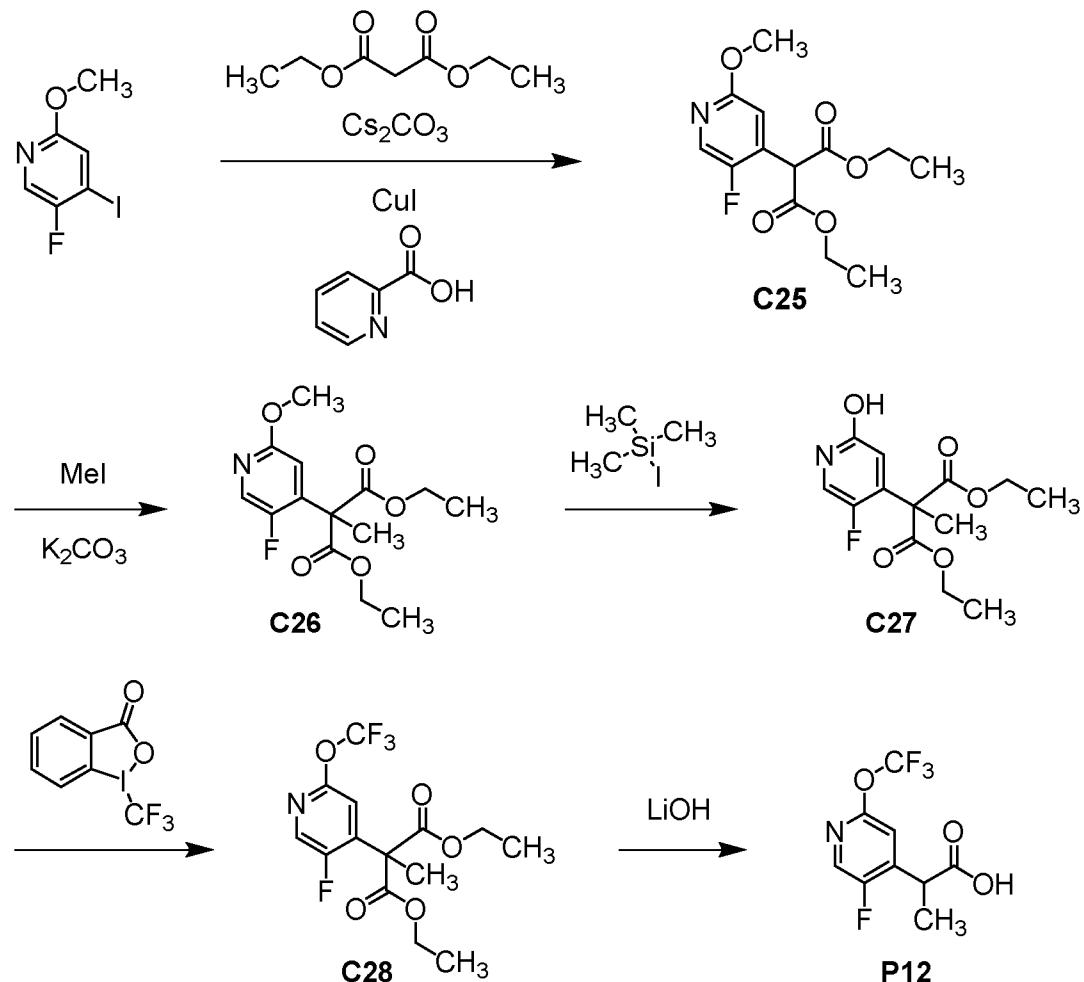
La conversión de C22 (3,00 g, 14,1 mmol) a C23 se llevó a cabo con el procedimiento descrito para la síntesis de C16 a partir de C15 en la *Preparación P10*. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C23 como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,00 g, 4,40 mmol, 31 %. LCMS *m/z* 228,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,85 (t, *J*_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,84 – 6,82 (m, 1H), 6,77 – 6,74 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de etil 2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]propanoato (C24).

Se agregó cloruro de tionilo (5,3 ml, 73 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de C23 (900 mg, 3,96 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C24 (700 mg, 2,55 mmol, 64 %) como un aceite amarillo. Rendimiento: 700 mg, 2,55 mmol, 64 %. LCMS *m/z* 275,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,80 (t, *J*_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6. Ácido 2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]propanoico (P11)

A una solución de C24 (700 mg, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (535 mg, 12,8 mmol) en agua (10 ml). Despues de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se la concentró al vacío, se la diluyó con agua (20 ml) y se la lavó con diclorometano (3 x 25 ml). Estas capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico 2 M; luego se la extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, de lo que se obtuvo P11 como un aceite amarillo. Rendimiento: 628 mg, 2,55 mmol, cuantitativo. LCMS *m/z* 247,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,79 (t, *J*_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,73 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

25 *Preparación P12**Ácido 2-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]propanoico (P12)*

35 *Etapa 1. Síntesis de dietil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanodioato (C25).*

5 La reacción de 5-fluoro-4-yodo-2-metoxipiridina (3,45 g, 13,6 mmol) con propanodioato de dietilo (3,28 g, 20,5 mmol) se llevó a cabo con el procedimiento descrito para la síntesis de C6 a partir de C5 en la *Preparación P5*. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C25 como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,80 g, 9,82 mmol, 72 %. LCMS *m/z* 286,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,00 (br s, 1H), 6,84 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

10 *Etapa 2. Síntesis de dietil (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)(metil)propanodioato (C26).*

15 A una solución de C25 (2,80 g, 9,82 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le agregó carbonato de potasio (4,07 g, 29,4 mmol), seguido de la adición por goteo de yodometano (2,09 g, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 días, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a C26: LCMS *m/z* 300,1 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C26 como un aceite amarillo. Rendimiento: 2,25 g, 7,52 mmol, 77 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

20 *Etapa 3. Síntesis de dietil (5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)(metil)propanodioato (C27).*

25 Se agregó yoduro de trimetsilsilo (7,52 g, 37,6 mmol) por goteo a una solución de C26 (2,25 g, 7,52 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó la conversión a C27: LCMS *m/z* 286,1 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ditionito de sodio (200 ml), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 15 % de metanol en diclorometano), de lo que se obtuvo C27 como un sólido blanco. Rendimiento: 685 mg, 2,40 mmol, 32 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,29 – 7,26 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 6,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

30 *Etapa 4. Síntesis de dietil [5-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il](metil)propanodioato (C28).*

35 Una solución de 1-trifluorometil-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (759 mg, 2,40 mmol) y C27 (685 mg, 2,40 mmol) en nitrometano (20 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C28 como un aceite incoloro. Rendimiento: 283 mg, 0,801 mmol, 33 %. LCMS *m/z* 354,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

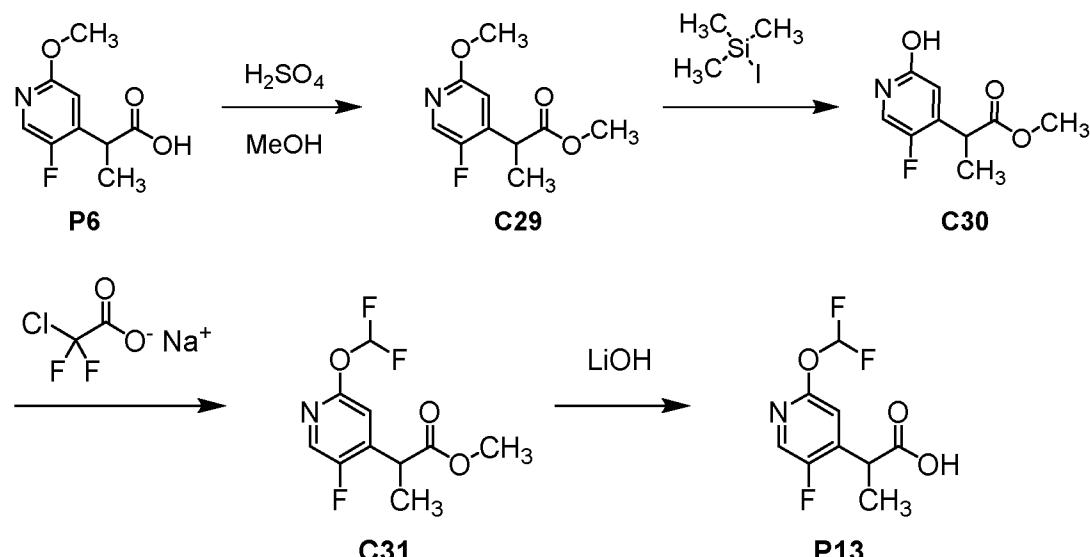
40 *Etapa 5. Síntesis de ácido 2-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]propanoico (P12).*

45 A una solución de C28 (300 mg, 0,849 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio (102 mg, 4,26 mmol) en agua (3 ml) a 25 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se la combinó con una reacción similar llevada a cabo con C28 (50 mg, 0,14 mmol), se la diluyó con agua (100 ml) y se la lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Estas capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se ajustó a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml); las capas de diclorometano combinadas se concentraron al vacío para obtener P12 como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 230 mg, 0,909 mmol, 92 %. LCMS *m/z* 254,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Preparación P13

Ácido 2-[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]propanoico (P13)

5



10 Etapa 1. Síntesis de metil 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato (C29).

Se agregó ácido sulfúrico (0,2 ml) a una solución de P6 (1,80 g, 9,04 mmol) en metanol (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas, tras lo cual se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) hasta que el pH alcanzó 8 y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C29 como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,85 g, 8,68 mmol, 96 %. LCMS m/z 214,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,94 (br s, 1H), 6,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

20 Etapa 2. Síntesis de metil 2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)propanoato (C30).

Se agitó una solución de C29 (700 mg, 3,28 mmol) y yoduro de trimetilsilicio (1,97 g, 9,85 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 80 °C durante 4 horas. Despues de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), de lo que se obtuvo C30 como un aceite marrón pálido. Rendimiento: 550 mg, 2,76 mmol, 84 %. LCMS m/z 200,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

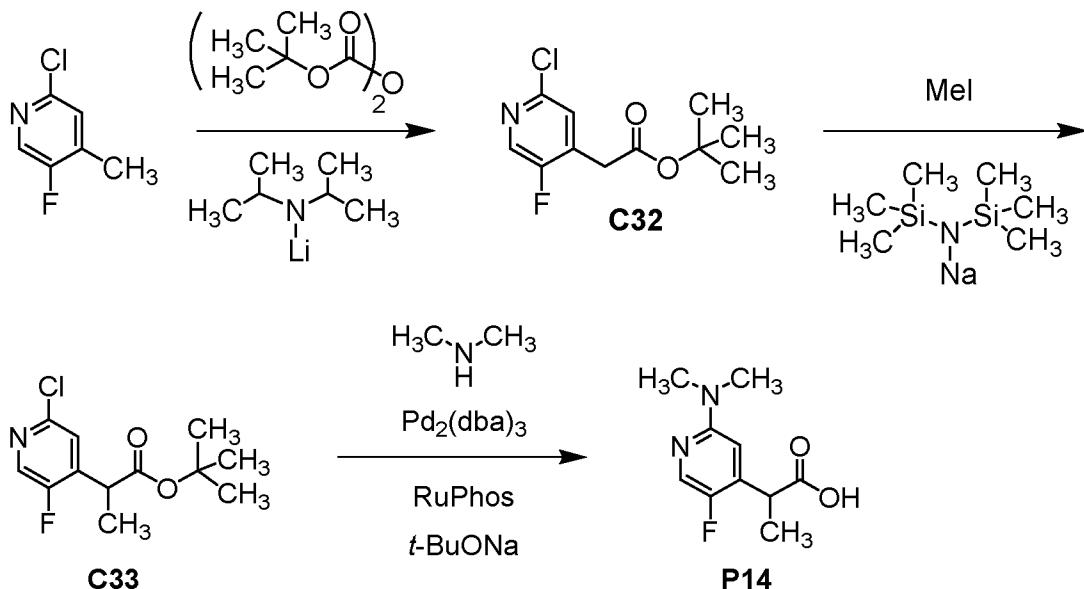
30 Etapa 3. Síntesis de metil 2-[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]propanoato (C31).

Se agitó una mezcla de C30 (580 mg, 2,91 mmol) y cloro(difluoro)acetato de sodio (888 mg, 5,82 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a 100 °C durante 12 horas. Despues, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C31 como un aceite incoloro. Rendimiento: 550 mg, 2,21 mmol, 76 %. LCMS m/z 250,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de ácido 2-[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]propanoico (P13).

40 Se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (455 mg, 10,8 mmol) en agua (5 ml) a una solución de C31 (1,00 g, 4,01 mmol) en tetrahidrofuran (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 horas, tras lo cual se concentró a presión reducida, y el residuo acuoso se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). Luego, la capa acuosa se ajustó a pH 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se concentraron al vacío, de lo que se obtuvo P13 como un aceite incoloro. Rendimiento: 830 mg, 3,53 mmol, 88 %. LCMS m/z 236,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (br s, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Preparación P14

Ácido 2-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]propanoico (P14)*Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)acetato (C32).*

10 Se agregó diisopropilamida de litio (solución 2 M en tetrahidrofurano; 50,5 ml, 101 mmol) a una solución a -78 °C de 2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina (4,90 g, 33,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a -50 °C durante 1 hora, se la enfrió hasta -78 °C y se agregó una solución de di-ter-butil dicarbonato (8,51 ml, 37,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta -30 °C, se agitó durante 2 horas y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C32 como un aceite. Rendimiento: 4,90 g, 19,9 mmol, 59 %. LCMS *m/z* 246,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,21 (br s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

15

20

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)propanoato (C33).

25 La conversión de C32 (4,60 g, 18,7 mmol) a C33 se llevó a cabo con el procedimiento descrito para la síntesis de C16 a partir de C15 en la *Preparación P10*. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C33 como un aceite. Rendimiento: 4,40 g, 16,9 mmol, 90 %. LCMS *m/z* 262,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,19 (br s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

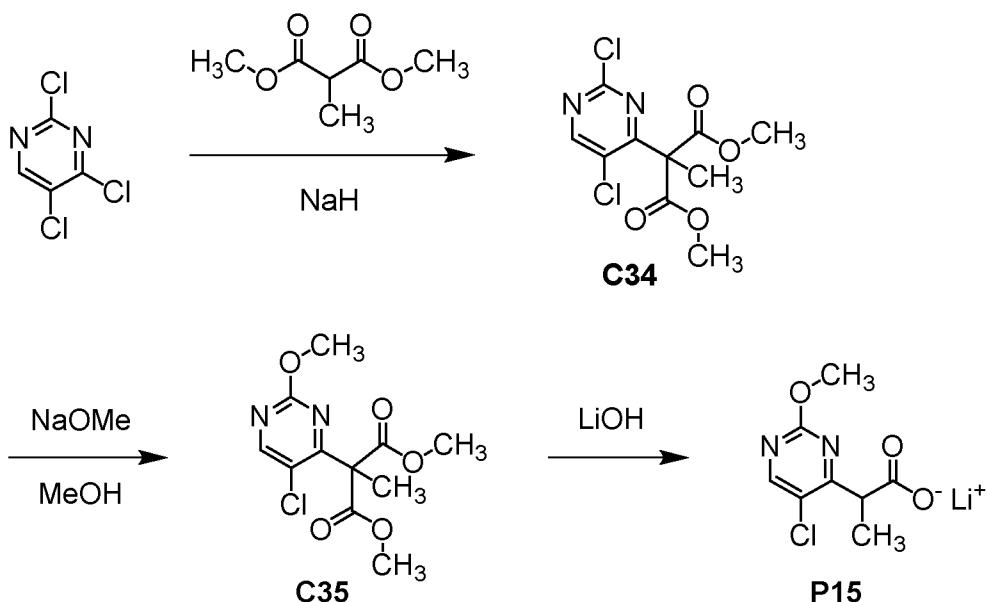
Etapa 3. Síntesis de ácido 2-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]propanoico (P14).

30 Una mezcla de C33 (3,00 g, 11,6 mmol), dimetilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano; 8,66 ml, 17,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,06 g, 1,16 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos; 1,08 g, 2,31 mmol) y ter-butóxido de sodio (3,33 g, 34,7 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, se la diluyó con agua y se la lavó con diclorometano (3 x 30 ml). Luego, la capa acuosa se ajustó a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) se obtuvo P14 como un sólido gris. Rendimiento: 700 mg, 3,30 mmol, 28 %. LCMS *m/z* 213,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35

40

*Preparación P15**2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)propanoato de litio (P15)*



5 *Etapa 1. Síntesis de dimetil (2,5-dicloropirimidin-4-il)(metil)propanodioato (C34).*

Se agregó lentamente hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 1,31 g, 33 mmol) a una solución a 0 °C de metilpropanodioato de dimetilo (4,78 g, 32,7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, tras lo cual se agregó una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (5,00 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) por goteo a 0 °C. Se continuó la agitación a 0 °C durante 30 minutos, en cuyo momento la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Despues de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se combinaron con la capa orgánica de una reacción similar llevada a cabo con 2,4,5-tricloropirimidina (500 mg, 2,73 mmol), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 10 % a 13 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C34 como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 6,82 g, 23,3 mmol, 78 %. LCMS *m/z* 293,0 (patrón de isótopo de dicloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,74 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 1,90 (s, 3H).

20 *Etapa 2. Síntesis de dimetil (5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)(metil)propanodioato (C35).*

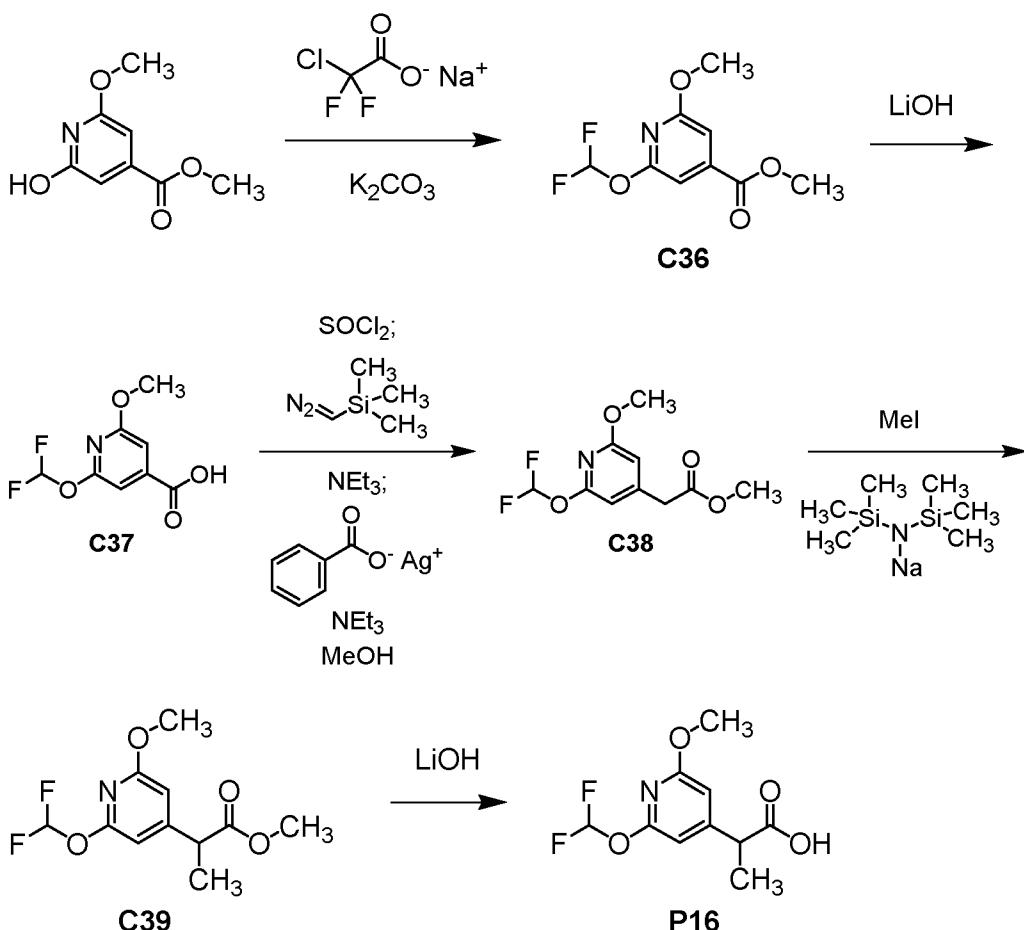
Se agregó por goteo una solución de metóxido de sodio en metanol (solución al 30 %; 4,66 g, 26 mmol) a una solución de C34 (6,32 g, 21,6 mmol) en metanol (120 ml). Despues de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 horas, se la concentró al vacío mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C, se la diluyó con agua (50 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron con las de una reacción similar llevada a cabo con C34 (500 mg, 1,71 mmol), se lavaron secuencialmente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 11 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C35 como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 4,00 g, 13,9 mmol, 60 %. LCMS *m/z* 289,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).

35 *Etapa 3. Síntesis de 2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)propanoato de litio (P15)*

Se agregó por goteo una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,65 g, 39,3 mmol) en agua (20 ml) a una solución de C35 (3,78 g, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La mezcla acuosa resultante se lavó con diclorometano y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C18; gradiente: 0 % a 10 % de acetonitrilo en agua), de lo que se obtuvo P15 como un sólido blanco. Rendimiento: 1,87 g, 8,40 mmol, 64 %. LCMS *m/z* 217,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,37 (s, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparación P16

Ácido 2-[2-(difluorometoxi)-6-metoxipirimidin-4-il]propanoico (P16)



Etapa 1. Síntesis de metil 2-(difluorometoxi)-6-metoxipiridin-4-carboxilato (C36).

Se convirtió metil 2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-carboxilato (900 mg, 4,91 mmol) a C36 con el procedimiento descrito para la síntesis de C5 a partir de 5-yodopiridin-2-ol en la *Preparación P5*. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C36 como un aceite incoloro. Rendimiento: 720 mg, 3,09 mmol, 63 %. LCMS *m/z* 234,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39 (t, *J*_{HF} = 73,0 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 2-(difluorometoxi)-6-metoxipiridin-4-carboxílico (C37).

Con el procedimiento descrito para la síntesis de P11 a partir de C24 en la *Preparación P11*, se hidrolizó C36 (1,10 g, 4,72 mmol), de lo que se obtuvo C37 como un sólido blanco. Rendimiento: 980 mg, 4,47 mmol, 95 %. LCMS *m/z* 220,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,41 (t, *J*_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de metil [2-(difluorometoxi)-6-metoxipiridin-4-il]acetato (C38).

Se agitó una solución de C37 (980 mg, 4,47 mmol) en cloruro de tionilo (6,49 ml, 89,0 mmol) a 70 °C durante 2,5 horas, tras lo cual se concentró a presión reducida. Después de disolver el cloruro de acilo resultante en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y acetonitrilo (8 ml), se la enfrió hasta 0 °C y se la trató con trietilamina recién destilada (0,87 ml, 6,2 mmol), seguida de (diazometyl)(trimetilsilano (solución 2 M en dietileter, 3,35 ml, 6,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas, tras lo cual se diluyó con dietileter (25 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (5 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener la diazocetona cruda. Este material se suspendió en metanol (10 ml) en un baño ultrasónico; se agregó gradualmente una solución de benzoato de plata (512 mg, 2,24 mmol) en trietilamina (1,86 ml, 13,3 mmol) a temperatura ambiente mientras se sometía la mezcla de reacción a ultrasonido. Después de 30 minutos, los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C38 como un aceite incoloro. Rendimiento: 340 mg, 1,38 mmol, 31 %. LCMS *m/z* 248,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 (t, *J*_{HF} = 73,4 Hz, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

Etapa 4. Síntesis de metil 2-[2-(difluorometoxi)-6-metoxipirimidin-4-il]propanoato (C39).

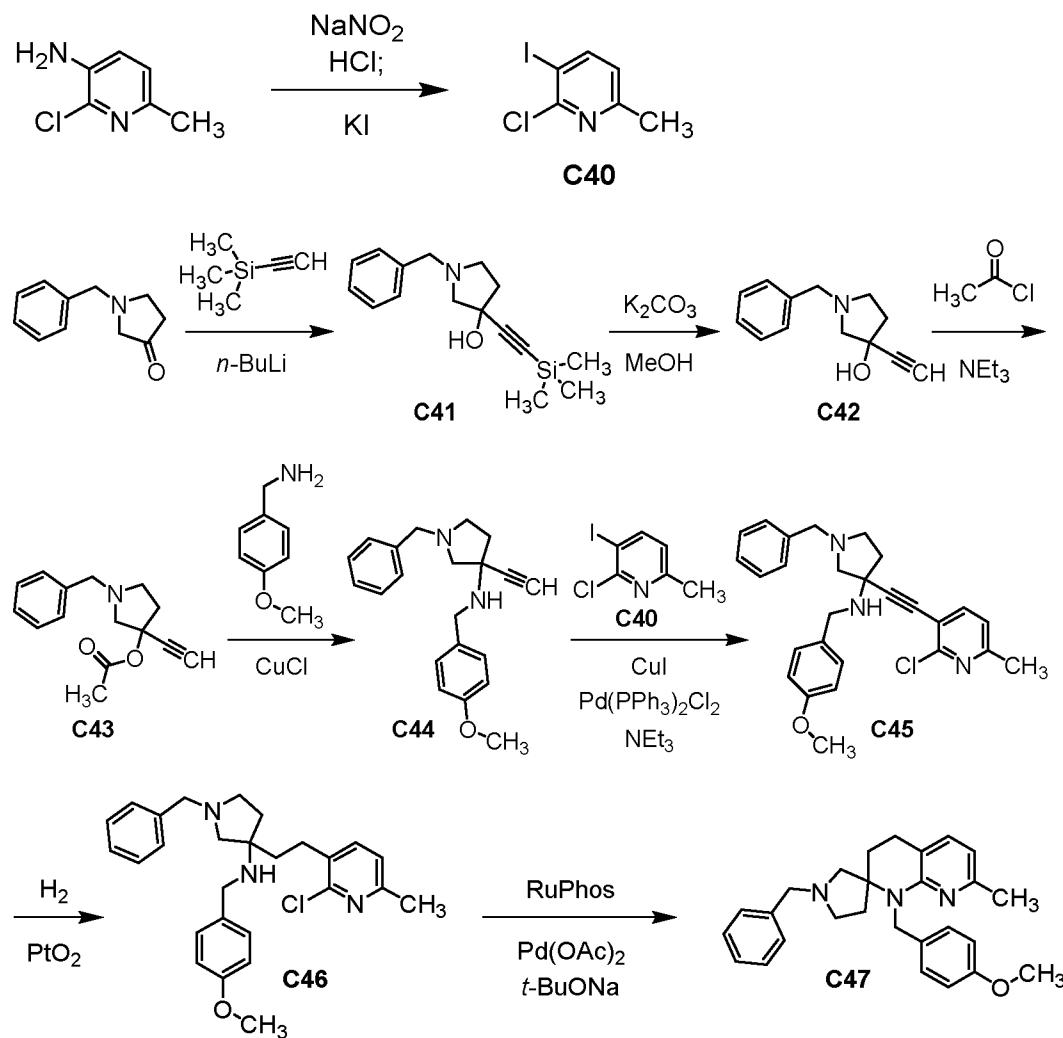
A una solución a -78 °C de C38 (230 mg, 0,930 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (solución 2 M en tetrahidrofurano; 0,56 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego, se agregó yodometano (57,9 µl, 0,93 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas a -78 °C. Despues de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), la mezcla se combinó con una reacción similar llevada a cabo con C38 (100 mg, 0,405 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 4 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C39 como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 150 mg, 0,574 mmol, 43 %. LCMS *m/z* 262,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,51 (t, *J*_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,50 (br d, *J* = 1 Hz, 1H), 6,43 (br d, *J* = 1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

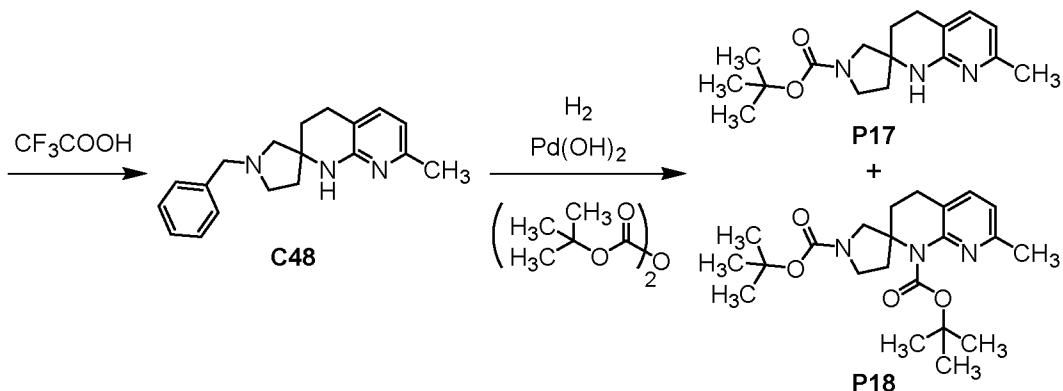
Etapa 5. Síntesis de ácido 2-[2-(difluorometoxi)-6-metoxipirimidin-4-il]propanoico (P16).

Se llevó a cabo la hidrólisis de C39 (130 mg, 0,498 mmol) con el procedimiento descrito para la síntesis de P12 a partir de C28 en la *Preparación P12*, de lo que se obtuvo P16 como un aceite incoloro. Rendimiento: 101 mg, 0,409 mmol, 82 %. LCMS *m/z* 248,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,51 (t, *J*_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,53 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,46 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Preparaciones P17 y P18

ter-butil 7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P17) y di-ter-butil 7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (P18)





Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-3-yodo-6-metilpiridina (C40).

5 A una mezcla a 0 °C de 2-cloro-6-metilpiridin-3-amina (400 g, 2,80 mol) en agua (5,0 l) y ácido clorhídrico (5,0 M; 3,3 l, 16,5 mol) se le agregó una solución de nitrito de sodio (290 g, 4,20 mol) en agua (800 ml) por goteo, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó mientras se enfriaba con hielo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta -5 °C, tras lo cual se agregó *ter*-butil metiléter (3,0 l), seguido de la adición por goteo de una solución de yoduro de potasio (929 g, 5,60 mol) en agua (800 ml), mientras la temperatura de reacción interna se mantenía por debajo de 10 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 25 °C y se continuó la agitación a 25 °C durante 16 horas. Después de ajustar el pH a 9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,0 l); las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa de sulfito de sodio y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo C40 en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 610 g, 2,41 mol, 86 %. LCMS *m/z* 253,9 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

10

15

20

25

30

Etapa 2. Síntesis de 1-bencil-3-[(trimetilsilil)etinil]pirrolidin-3-ol (C41).

Se agregó por goteo una solución de *n*-butillitio en tetrahidrofurano (2,5 M; 3,75 l, 9,4 mol) a una solución a -78 °C de etinil(trimetilsilil)silano (1,01 kg, 10,3 mol) en tetrahidrofurano (4,0 l). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, tras lo cual se agregó por goteo una solución de 1-benciltrirrolidin-3-ona (1,50 kg, 8,56 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C, se agitó a 20 °C durante 16 horas y posteriormente se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C41 como un aceite amarillo. Rendimiento: 2,25 g, 8,23 mol, 96 %. LCMS *m/z* 274,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 3,66 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 12,7 Hz, Δ*v*_{AB} = 12,2 Hz, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 3H), 2,65 (ddd, *J* = 9,4, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 2,27 (ddd, *J* = 13,3, 7,9, 6,8 Hz, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 0,14 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 1-bencil-3-etinilpirrolidin-3-ol (C42).

Una mezcla de C41 (2,77 kg, 10,1 mol) y carbonato de potasio (2,80 kg, 20,3 mol) en metanol (10 l) se agitó a 25 °C durante 3 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con acetato de etilo (10 l), se lo filtró. De la concentración de este filtrado a presión reducida se obtuvo C42 como un aceite negro (2,30 kg). Este material se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS *m/z* 202,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄), picos característicos: δ 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 3,66 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 12,7 Hz, Δ*v*_{AB} = 12,7 Hz, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 3H), 2,65 (ddd, *J* = 9,4, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 2,27 (ddd, *J* = 13,3, 7,9, 6,8 Hz, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de acetato de 1-bencil-3-etinilpirrolidin-3-ilo (C43).

A una solución a 0 °C de C42 (de la etapa anterior; 2,30 kg, ≤10,1 mol) y trietilamina (3,17 l, 22,7 mol) en diclorometano (10 l) se le agregó cloruro de acetilo (1,35 kg, 17,2 mol) por goteo. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos, tras lo cual se agregó agua (10 l). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 3,0 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C43 como un aceite marrón (2,82 kg). Una porción de este material se usó en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 244,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,38 – 7,23 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,77 (ddd, *J* = 9,5, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 9,5, 7,4, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 13,6, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 1-bencil-3-etinil-N-[(4-metoxifenil)metil]pirrolidin-3-amina (C44).

Una mezcla de C43 (de la etapa anterior; 1,20 kg, ≤4,30 mol), 1-(4-metoxifenil)metanamina (1,35 kg, 9,84 mmol) y cloruro de cobre(I) (48,8 g, 0,493 mol) en tetrahidrofurano (6,0 l) se desgasificó al vacío y luego se purgó con nitrógeno; este ciclo de evacuación-purga se llevó a cabo un total de tres veces. Luego, la mezcla de reacción se agitó a refljo durante 45 minutos, tras lo cual se concentró al vacío. Este material se combinó con el de tres reacciones similares llevadas a cabo con C43 (de la etapa anterior; 900 g de C43 empleado en las tres reacciones, ≤3,2 mol) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C44 como un aceite marrón. Rendimiento combinado: 620 g, 1,93 mol, 26 % en 3 etapas. LCMS *m/z* 321,3 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,36 – 7,21 (m, 7H), 6,85 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (cuarteto AB, *J_{AB}* = 12,7 Hz, Δ*v_{AB}* = 9,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,82 – 2,67 (m, 2H), 2,79 (cuarteto AB, *J_{AB}* = 9,8 Hz, Δ*v_{AB}* = 37,8 Hz, 2H), 2,27 (ddd, *J* = 13,4, 7,7, 6,0 Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H).

Etapa 6. Síntesis de 1-bencil-3-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)etinil]-N-[(4-metoxifenil)metil]pirrolidin-3-amina (C45).

Una mezcla de C44 (426 g, 1,33 mol), C40 (303 g, 1,20 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II) (46,6 g, 66,4 mmol) y yoduro de cobre(I) (12,6 g, 66,2 mmol) en trietilamina (2,0 l) se desgasificó al vacío y luego se purgó con nitrógeno; este ciclo de evacuación-purga se llevó a cabo un total de tres veces. La mezcla de reacción se agitó a refljo durante 16 horas, tras lo cual se filtró; el filtrado se concentró al vacío y se combinó con material de dos reacciones similares llevadas a cabo con C40 (12,17 g, 48,0 mmol; 146 g, 0,576 mol). La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C45 como un aceite negro. Rendimiento combinado: 420 g, 0,942 mol, 52 %. LCMS *m/z* 446,2 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 8H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,87 (cuarteto AB, *J_{AB}* = 12,0 Hz, Δ*v_{AB}* = 29,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (cuarteto AB, *J_{AB}* = 13,0 Hz, Δ*v_{AB}* = 9,3 Hz, 2H), 3,00 (d, componente de cuarteto AB, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H).

Etapa 7. Síntesis de 1-bencil-3-[2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)etil]-N-[(4-metoxifenil)metil]pirrolidin-3-amina (C46).

Una mezcla de C45 (40,0 g, 89,7 mmol) y óxido de platino(IV) (4,09 g, 18,0 mmol) en metanol (400 ml) se hidrogenó (60 psi) a 25 °C durante 3 horas. Despues, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener C46 como un aceite negro. Rendimiento: 40,5 g, cuantitativo asumido. LCMS *m/z* 450,3 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄), picos característicos: δ 7,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 7H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (cuarteto AB, *J_{AB}* = 12,0 Hz, Δ*v_{AB}* = 21,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 8. Síntesis de 1'-bencil-1-[(4-metoxifenil)metil]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin] (C47).

Una mezcla de C46 (400 g, 0,89 mol), acetato de paladio(II) (9,97 g, 44,4 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos; 41,5 g, 88,9 mmol) y ter-butóxido de sodio (170 g, 1,77 mol) en 1,4-dioxano (4,0 l) se agitó a 90 °C durante 10 horas, tras lo cual se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró al vacío. Despues de dividir el residuo en acetato de etilo (2 l) y agua (2 l), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C47 como un sólido blanco. Rendimiento: 195 g, 0,472 mol, 53 %. LCMS *m/z* 414,3 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,38 – 7,21 (m, 5H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (br cuarteto AB, *J_{AB}* = 13 Hz, Δ*v_{AB}* = 40 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,73 (m, 3H).

Etapa 9. Síntesis de 1'-bencil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin] (C48).

A una solución a 0 °C de C47 (190 g, 0,459 mol) en diclorometano (1,5 l) se le agregó ácido trifluoroacético (523 g, 4,59 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Luego se concentró al vacío; el residuo se diluyó con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,0 l) y esta capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para obtener C48 como un aceite marrón (179 g). Este material se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS *m/z* 294,3 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,1 – 8,3 (br s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 6,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,62 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (ddd, *J* = 13,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 3H).

Etapa 10. Síntesis de ter-butil 7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P17) y di-ter-butil 7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1',1'-dicarboxilato (P18)

Una mezcla de C48 (del paso anterior; 179 g, ≤0,459 mol), di-ter-butil dicarbonato (199,7 g, 915 mmol) e hidróxido de

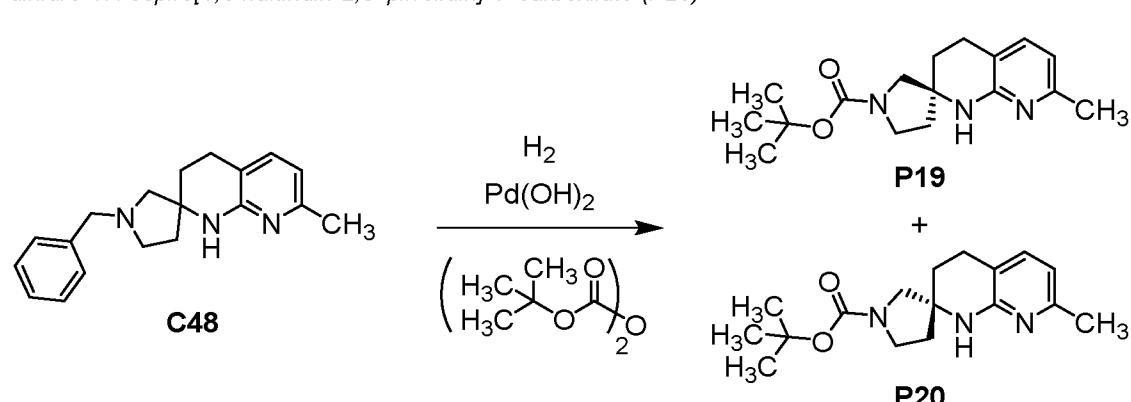
paladio (17,9 g, 127 mmol) en metanol (2,0 L) y acetato de etilo (2,0 l) se hidrogenó a 55 psi y 25 °C durante 18 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y el filtrado se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de diclorometano en acetato de etilo) se obtuvieron P17 y P18, ambos como sólidos blancos.

P17 – Rendimiento: 101 g, 0,333 mol, 73 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 304,3 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 2H), 3,37 – 3,3 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), (1,48 [s] y 1,46 [s], total 9H).

P18 – Rendimiento: 21,3 g, 52,8 mmol, 12 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 404,3 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), (3,85 [d, *J* = 11,3 Hz] y 3,75 [d, *J* = 11,2 Hz], total 1H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 3,40 – 3,24 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,54 – 2,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13 – 1,82 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), (1,43 [s] y 1,43 [s], total 9H).

Preparaciones P19 y P20

ter-butil (2S)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P19) y ter-butil (2R)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P20)



Se agregó di-ter-butil dicarbonato (3,97 g, 18,2 mmol) a una solución de C48 (4,45 g, 15,2 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y acetato de etilo (25 ml). Después de la adición de hidróxido de paladio sobre carbón (900 mg), la mezcla de reacción se hidrogenó a 80 psi durante 18 horas, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó la conversión completa a P19/P20: LCMS *m/z* 304,2 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La separación de los enantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiraldak IB, 30 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil 9:1 de dióxido de carbono/[etanol que contenía 0,2 % {amoníaco 7 M en metanol}]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como P19 y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como P20. Ambos se aislaron como sólidos.

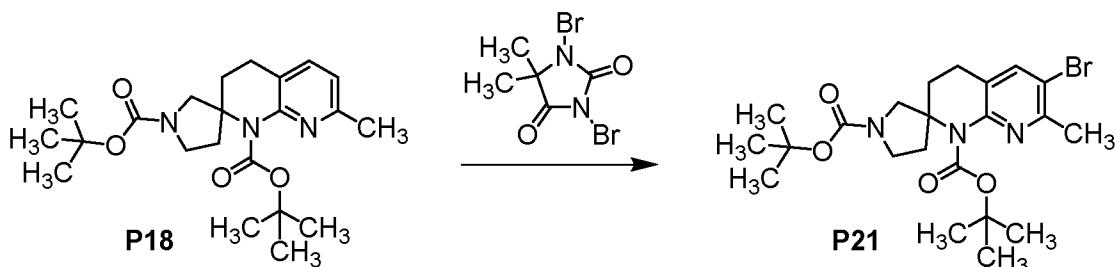
P19 – Rendimiento: 1,60 g, 5,27 mmol, 35 %. Tiempo de retención: 3,75 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldak IB, 4,6 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: etanol que contenía 0,2% (amoníaco 7 M en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

P20 – Rendimiento: 1,50 g, 4,94 mmol, 32 %. Tiempo de retención: 3,96 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para P19).

Las estereoquímicas absolutas indicadas se asignaron en función de la conversión de este lote de P19 a P23 en la *Preparación alternativa* (N.º 1) de P23 más adelante. La configuración absoluta de P23 se estableció mediante su uso en la síntesis de 14, que se analizó mediante cristalografía de rayos X de cristal único (ver más adelante).

Preparación P21

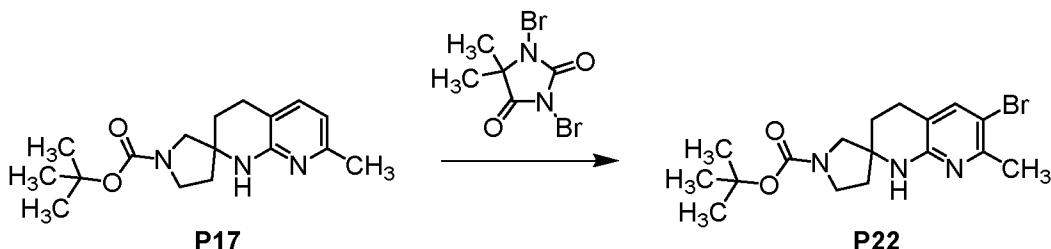
Di-ter-butil 6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (P21)



A una solución a 0 °C de P18 (20 g, 50 mmol) en diclorometano (200 ml) se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-diona (7,09 g, 24,8 mmol) en seis porciones a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, tras lo cual se la trató con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (200 ml) y se la extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo P21 como un sólido blanco. Rendimiento: 22,8 g, 47,2 mmol, 94 %. LCMS m/z 384,1 (patrón de isótopos de bromo observado) {[M - (2-metilprop-1-eno y CO₂)]+H}⁺. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,51 (br s, 1H), (3,89 [d, *J* = 11,0 Hz] y 3,73 [d, *J* = 11,0 Hz], total 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 1H), (2,87 – 2,56 [m] y 2,15 – 1,70 [m], total 6H), 2,57 (s, 3H), (1,46 [s] y 1,45 [s], total 18H).

Preparación P22

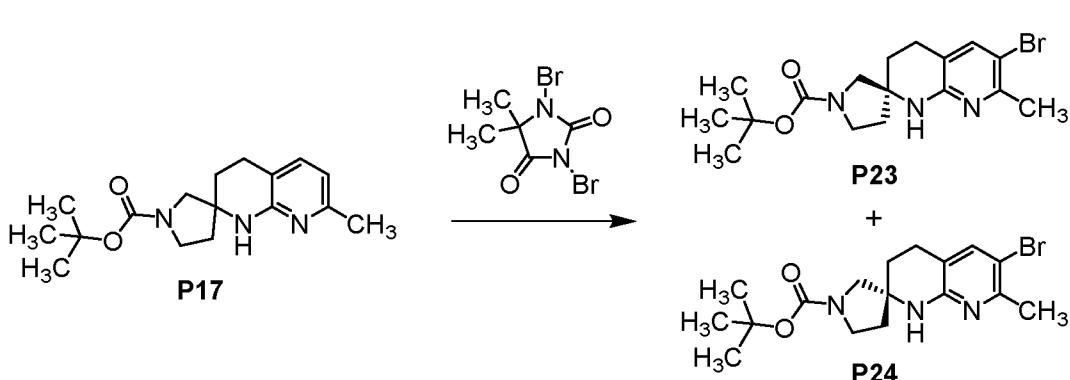
ter-butil 6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P22)



Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-diona (2,47 g, 8,64 mmol) en porciones durante 20 minutos a una solución a 0 °C de P17 (5,25 g, 17,3 mmol) en diclorometano (69 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 45 minutos, el análisis de LCMS indicó la conversión a P22: LCMS m/z 384,3 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. Despues de 1 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener P22 como un sólido. Rendimiento: 6,60 g, 17,3 mmol, cuantitativo. 1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,40 (br s, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,37 – 3,3 (m, 2H, asumido; oscurecido en gran parte por el pico de agua), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), (1,47 [s] y 1,46 [s], total 9H).

Preparaciones P23 y P24

ter-butil (2*S*)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P23) y *ter*-butil (2*R*)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P24)

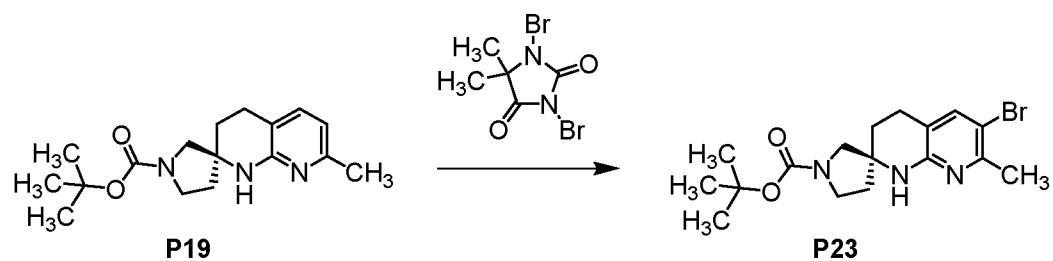


Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (5,65 g, 19,8 mmol) en porciones a una solución a 0 °C de P17 (10,0 g, 32,9 mmol) en diclorometano (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a 5 °C durante 1 hora, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó que se había producido bromación: LCMS *m/z* 382,3 [M+H]⁺. Se agregó una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (20 ml), seguida de agua (50 ml); la capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo una mezcla racémica de P23 y P24 como una espuma de color amarillo claro (11,8 g). Esta se combinó con el producto de una reacción similar llevada a cabo con P17 (7,40 g, 24,4 mmol) para obtener una espuma de color amarillo claro (20,9 g, 54,6 mmol, rendimiento combinado 95 %) y se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 50 x 250 mm, 5 µm; fase móvil 4:1 de dióxido de carbono/(1:1 de metanol/acetonitrilo); velocidad de flujo: 250 ml/minuto; contrapresión: 120 bar). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se denominó P23 y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar se denominó P24.

- 5 La estereoquímica absoluta indicada se asignó sobre la base de la conversión de este lote de P23 a P28 (ver Preparación P28) y luego al Ejemplo 14; la estereoquímica absoluta de 14 se estableció mediante análisis de rayos X de cristal único (ver más adelante).
- 10 20 P23, aislado como un aceite amarillo que se solidificó tras reposar - Rendimiento combinado: 9,37 g, 24,5 mmol, 43 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (s, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), (3,55 – 3,40 [m], 3,36 – 3,26 [m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua], y 3,24 – 3,13 [m], total 4H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), (1,40 [s] y 1,38 [s], total 9H). Tiempo de retención: 4,01 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 15 25 30 P24 - Rendimiento combinado: 11,8 g, que contenía etanol; estimación corregida: 28,4 mmol, 50 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), picos característicos: δ 7,37 (s, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), [1,40 (s) y 1,38 (s), total 9H]. Tiempo de retención: 4,32 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para P23).

Preparación alternativa (N.º 1) de P23:

- 35 ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P23)



- 40 45 Se agregó en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (625 mg, 2,19 mmol) a una solución a 0 °C de P19 (material de las *Preparaciones P19 y P20*; 1,10 g, 3,63 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, el análisis de LCMS indicó la conversión a P23: LCMS *m/z* 384,2 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. A continuación, se agregó una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 10 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para obtener P23 como un sólido blanco. Rendimiento: 1,25 g, 3,27 mmol, 90 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (s, 1H), 5,15 – 5,01 (br s, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,43 – 3,25 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01 – 1,74 (m, 4H), 1,48 – 1,43 (br s, 9H).
- 50 La estereoquímica absoluta de esta muestra de P23 se asignó como se indica, mediante la comparación con muestras de las *Preparaciones P23 y P24*:

Tiempo de retención de P23 de la *Preparación alternativa (N.º 1) de P23*: 4,08 minutos

- 55 Tiempos de retención de una mezcla racémica de P23 y P24: 4,07 y 4,36 minutos.

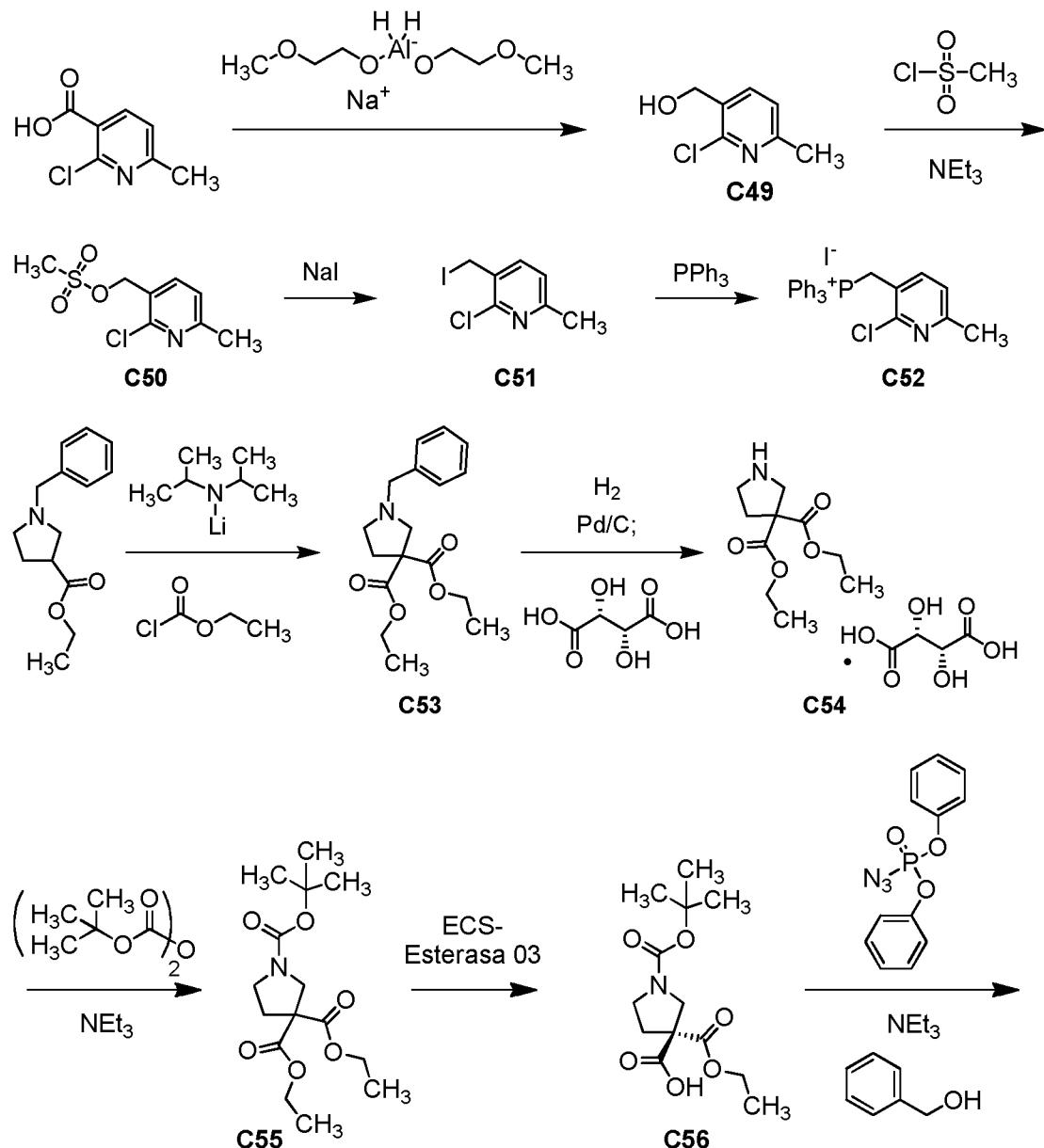
Tiempo de retención de P23 de las *Preparaciones P23 y P24*: 4,01 minutos

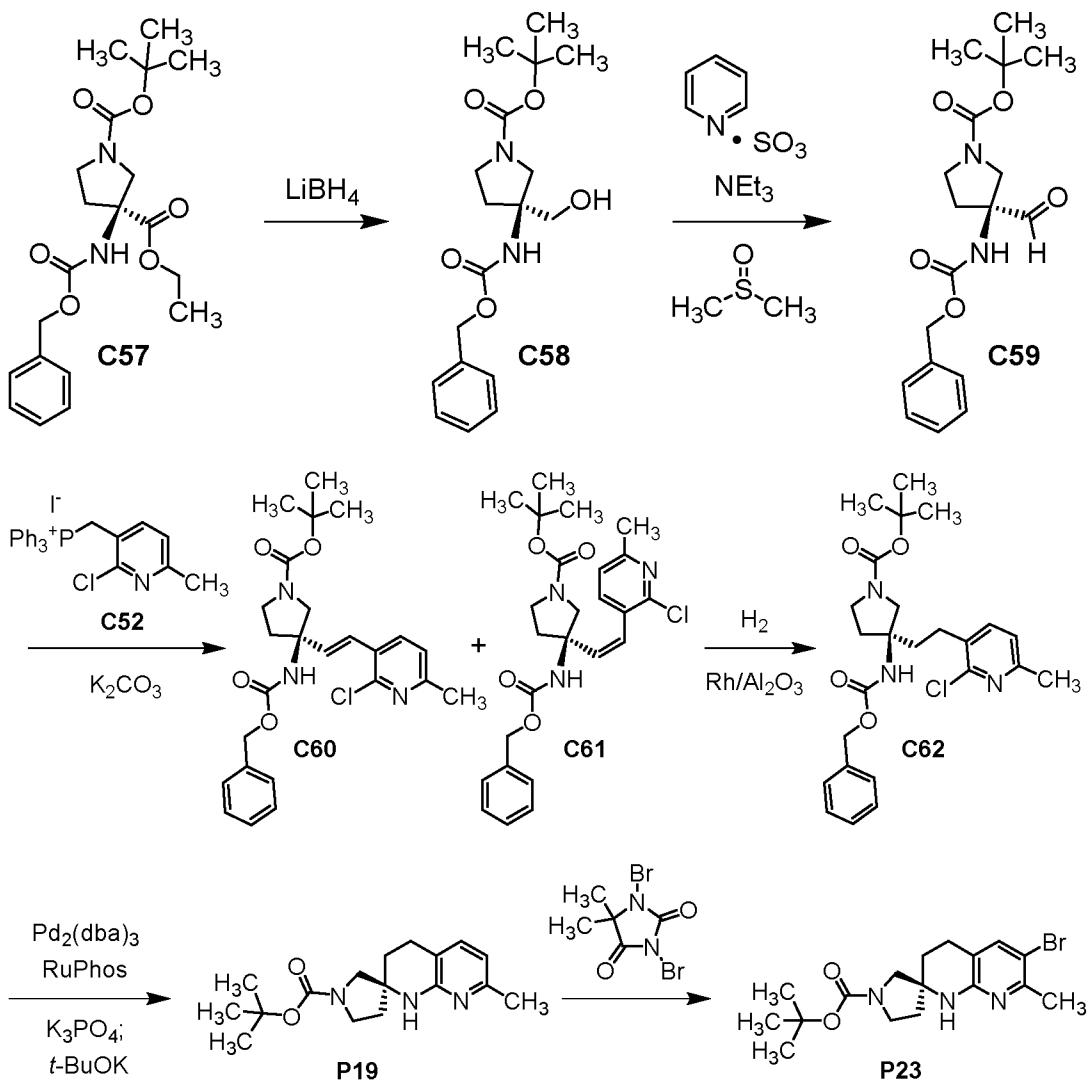
Tiempo de retención de P24 de las Preparaciones P23 y P24: 4,32 minutos

Estos cuatro análisis se realizaron con el mismo procedimiento analítico: (Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto).

Preparación alternativa (N.º 2) de P23:

ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P23)





Etapa 1. Síntesis de (2-cloro-6-metilpiridin-3-il)metanol (C49).

Se agregó una solución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (70 %; 1,05 kg, 2,5 eq) a una solución a -5 °C a 5 °C de ácido 2-cloro-6-metilpiridin-3-carboxílico (250 g, 1,46 mol) en tolueno (2,5 l). Despues de agitar la mezcla de reacción a de -5 °C a 5 °C durante 19 horas, se la trató con una solución de hidróxido de sodio (145,7 g, 3,642 mol, 2,50 eq) en agua (1,25 l), mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 0 °C a 10 °C. Luego, la mezcla resultante se calentó hasta 25 °C; después de 15 minutos, la capa acuosa se extrajo con acetato de propan-2-ilo (2 x 1,25 l). Estos dos extractos se combinaron con la capa de tolueno y se filtraron a través de gel de sílice (125 g). La torta de filtro se enjuagó con acetato de propan-2-ilo (125 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta 8 volúmenes a una temperatura de 40 °C a 45 °C, de lo que se obtuvo C49 como una solución en tolueno (1,602 kg, 11,2 % de C49 en peso); la mayor parte de esta solución se utilizó en la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 179,4 g, 1,138 mol, 78 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis (2-cloro-6-metilpiridin-3-il)metil metansulfonato (C50).

Se agregó trietilamina (134,2 g, 1,326 mol) a una solución de C49 en tolueno (de la etapa anterior; 1,537 kg, que contenía 11,2 % de C49, 172,1 g, 1,09 mol). La solución se enfrió hasta de -5 °C a 5 °C y luego se trató por goteo con cloruro de metanosulfonilo (128,5 g, 1,122 mol), mientras se mantenía la temperatura interna a de -5 °C a 5 °C. Despues de agitar la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas, se agregó de nuevo trietilamina (22,7 g, 0,224 mol), seguido de la adición por goteo de cloruro de metanosulfonilo (25,7 g, 0,224 mol). Se continuó la agitación a de -5 °C a 5 °C durante 1 hora, tras lo cual se trató la mezcla de reacción con agua (805 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C, y luego se la agitó durante 15 minutos a 25 °C. La capa orgánica se lavó con agua (805 ml) y se concentró para obtener C50 como una solución en tolueno (861 g). Esta solución se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H),

5,30 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 2-cloro-3-(yodometil)-6-metilpiridina (C51).

- 5 Se disolvió yoduro de sodio (230 g, 1,53 mol) en acetona (1,13 kg) a 25 °C; a esta solución se le agregó una solución de C50 en tolueno (de la etapa anterior; 861 g, ≤1,09 mol de C50). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora, se agregó una solución de metabisulfito de sodio (57,86 g, 0,3044 mol) en agua (1,45 l) y se continuó la agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se diluyó con tolueno (417 ml) y se concentró hasta 5 volúmenes, de lo que se obtuvo C51 como una solución en tolueno (1,110 kg, 22,93 % de C51 en peso). Esta solución se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 254,5 g, 0,9514 mol, 87 % en 2 etapas. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).
- 10

Etapa 4. Síntesis de yoduro de [(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)metil](trifenil)fosfonio (C52).

- 15 Una solución de C51 en tolueno (de la etapa anterior; 1,110 kg, 22,93 % de C51 en peso, 254,5 g, 0,9514 mol) se diluyó con acetonitrilo (1,29 l) y se trató con trifenilfosfina (262 g, 0,999 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a 25 °C, se la enfrió hasta 10 °C, se la agitó a esa temperatura durante 16 horas y se la filtró. La torta de filtro se lavó con tolueno (255 ml) y se secó a 45 °C durante 4 horas, de lo que se obtuvo C52 como un sólido. Rendimiento: 412,6 g, 0,7788 mol, 56 % en 4 etapas. Pureza: 99,7 % mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 – 7,90 (m, 3H), 7,80 – 7,71 (m, 8H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J_{HP} = 15,0 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 2,4 Hz, 3H).
- 20

Etapa 5. Síntesis de dietil 1-bencilpirrolidin-3,3-dicarboxilato (C53).

- 25 Se agregó una solución de 1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (700 g, 3,00 mol) en tetrahidrofurano (4,20 l) por goteo durante 5 horas a una solución a de -80 °C a -70 °C de diisopropilamida de litio (2,0 M, 2,40 l, 4,80 mol). Se continuó la agitación a de -80 °C a -70 °C durante 2 horas, tras lo cual se agregó cloroformiato de etilo (423,5 g, 3,90 mol) a lo largo de 3 horas, mientras se mantenía la temperatura de reacción a de -80 °C a -70 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas a de -80 °C a -70 °C, la temperatura se ajustó hasta de -50 °C a -40 °C, y la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido acético (288 g, 4,80 mol) en tetrahidrofurano (1,40 l), mientras se mantenía la temperatura a de -50 °C a -40 °C. La mezcla resultante se calentó hasta de 15 °C a 25 °C y se dividió en agua (3,50 l) y 2-metiltetrahidrofurano (7,0 l). Después de agitar esta mezcla durante 30 minutos a de 15 °C a 25 °C, la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (7,0 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido acético (288 g, 4,80 mol) en agua (4,2 l) y luego con una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 2 x 3,50 kg). Las capas orgánicas se concentraron al vacío hasta de 2 a 3 volúmenes, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. Se agregó etanol (4,90 l, 7 volúmenes) y la solución se concentró de nuevo al vacío hasta de 2 a 3 volúmenes, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. Esta adición/concentración de etanol se llevó a cabo un total de tres veces, y en la ronda final se emplearon 2,80 l de etanol, seguido de concentración hasta de 4 a 5 volúmenes. Esto proporcionó C53 como una solución en etanol (3,148 kg, 24,23 % de C53 en peso). Una porción de esta solución se usó en la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 762,8 g, 2,498 mol, 83 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 – 7,20 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
- 30
- 35
- 40

Etapa 6. Síntesis de dietil pirrolidin-3,3-dicarboxilato, sal de L-tartrato (C54).

- 45 Se agregó etanol (720 ml, 6 volúmenes) a una solución de C53 (120 g, 0,393 mol) en etanol (de la etapa anterior; aproximadamente 500 ml). Después de la adición de paladio sobre carbón húmedo (10 %; 12 g), el recipiente de reacción se evacuó y se cargó con argón tres veces, y luego se evacuó y se cargó con hidrógeno tres veces. Luego, se llevó a cabo hidrogenación a de 40 a 50 psi y de 40 °C a 50 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró a través de tierra diatomácea (50 g); la torta de filtro se lavó con etanol (240 ml, 2 volúmenes) y los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta de 2,5 a 3,5 volúmenes mientras se mantenía la temperatura a 45 °C o menos. Esta solución se agregó, a lo largo de 2 horas, a una solución a de 40 °C a 50 °C de ácido L-tartárico (76,7 g, 0,511 mol) en agua (85 ml, 0,7 volúmenes) y etanol (465 ml). Después de agitar la mezcla a de 40 °C a 50 °C durante 1 hora, se agregó una siembra de C54 (0,4 g; ver más adelante) a 45 °C. La mezcla se enfrió hasta 10 °C durante 6 horas y luego se agitó a 10 °C durante 4 horas; de la filtración se obtuvo una torta de filtro, que se lavó con etanol (2 volúmenes) y se secó a 40 °C durante 20 horas para obtener C54 como un sólido. Rendimiento: 127,4 g, 0,3487 mol, 89 %. Pureza según HPLC: 99,1 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
- 50
- 55
- 60

El material de siembra utilizado anteriormente se obtuvo de otra serie de la misma síntesis de C54, en la que el C54 sólido se formó directamente al enfriarse.

Etapa 7. Síntesis de 1-ter-butil 3,3-dietil pirrolidin-1,3,3-tricarboxilato (C55).

- 65 Se agregó di-ter-butil dicarbonato (19,7 g, 90,3 mmol) por goteo a una mezcla de 20 °C a 30 °C de C54 (88,12 g, 0,2412 mol) y trietilamina (73,33 g, 0,7247 mol) en diclorometano (881 ml, 10 volúmenes). Se agregó di-ter-butil

dicarbonato adicional (19,2 g, 88,0 mmol y 19,3 g, 88,4 mmol) por goteo después de un análisis de HPLC periódico. Despues de agitar la mezcla de reacción a de 20 °C a 30 °C durante 18 horas, se ajustó el pH a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M; 309 g) y se continuó la agitación durante 15 minutos. La capa orgánica se agitó con una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 485,30 g) a de 20 °C a 30 °C durante 15 minutos, y luego la capa orgánica se concentró al vacío hasta de 1 a 2 volúmenes mientras la temperatura se mantenía por debajo de 40 °C. Se agregó dimetilsulfóxido (71,7 g) para obtener C55 como una solución en dimetilsulfóxido (154,2 g, 48,9 % de C55 en peso). La mayor parte de este material se llevó a la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 75,4 g, 0,239 mol, 99 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,67 (br s, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 2,37 – 2,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (br t, J = 7,1 Hz, 6H).

10 *Etapa 8. Síntesis de ácido (3R)-1-(ter-butoxicarbonil)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (C56).*

Se agregó enzima ECS-Esterasa 03 (*Bacillus stearothermophilus*, recombinante de *Escherichia coli* [EC 3.1.1.1]; 0,540 g) a amortiguador de fosfato (0,1 M; pH = 6,92, 580 ml, 8,2 volúmenes) a de 20 °C a 30 °C. Se agregó una solución de C55 (72,2 g, 0,229 mol) en dimetilsulfóxido (de la etapa anterior; aproximadamente 148 g); se usó dimetilsulfóxido adicional (9 ml) para enjuagar el recipiente inicial, y esto también se agregó a la mezcla de reacción. El pH de la reacción inicial fue de 7,08; después de agitar a de 20 °C a 30 °C durante 1 hora, el pH disminuyó a 6,58. Se usó un autotitulador de pH para mantener el pH a 7,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M; 121 ml, 0,242 mol) durante 24 horas. Se agregó ácido clorhídrico (6 M; 52 ml, 0,312 mol), lo que llevó el pH a 2,39; luego se agregó acetato de etilo (435 ml, 6,0 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a de 20 °C a 30 °C. De la filtración a través de tierra diatomácea (18,0 g) se obtuvo una torta de filtro, que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los filtrados combinados se agitaron a de 20 °C a 30 °C durante 30 minutos y luego la capa acuosa se agitó con acetato de etilo (217 ml, 3,0 volúmenes) durante 30 minutos. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (360 ml, 5,0 volúmenes) mediante agitación durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío hasta de 1 a 2 volúmenes, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C, y luego se diluyó con tolueno (360 ml); este procedimiento de concentración/dilución se llevó a cabo un total de tres veces, de lo que se obtuvo C56 como una solución en tolueno (418,3 g, 15,67 % de C56 en peso). Rendimiento estimado: 65,6 g, 0,228 mol, cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (v br s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), (3,88 [br s] y 3,83 [br s], total 2H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (br t, J = 7 Hz, 3H).

30 *Etapa 9. Síntesis de 1-ter-butil 3-etil (3S)-3-{{(benciloxi)carbonil}amino}pirrolidin-1,3-dicarboxilato (C57).*

Se agregó tolueno (170 ml, 1,2 volúmenes) a una solución de C56 en tolueno (3,8 volúmenes, que contenían 28,9 % en peso de C56, 146,4 g, 0,5096 mol); la solución se calentó hasta de 80 °C a 90 °C. A esto se le agregó lentamente, a lo largo de 2 horas, una mezcla de trietilamina (77,4 g, 0,765 mol) y difenilfosforazido (140,3 g, 0,5098 mol) en tolueno (732 ml, 5 volúmenes). La mezcla de reacción se agitó a de 80 °C a 90 °C durante 3 horas, tras lo cual se enfrió hasta 50 °C y se trató por goteo durante 2 horas con una solución de alcohol bencílico (55,12 g, 0,5097 mol) en tolueno (290 ml, 2 volúmenes). Despues de agitar la mezcla de reacción a 100 °C durante 16 horas, se la enfrió hasta de 15 °C a 25 °C y se la dividió en tolueno (1,46 l, 10 volúmenes) y agua (2,20 l, 15 volúmenes) mediante agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de carbonato de potasio (10 %; 3 x 1,46 l) y con agua (2 x 750 ml). Luego se concentró al vacío hasta de 1 o 2 volúmenes, mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 50 °C, y se diluyó con tetrahidrofurano (1,0 l); este procedimiento de concentración/dilución se llevó a cabo un total de tres veces, tras lo cual la mezcla se concentró al vacío hasta de 4 a 5 volúmenes mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. De esto se obtuvo C57 como una solución en tetrahidrofurano (595,8 g, 19,14 % de C57 en peso). Rendimiento estimado: 114 g, 0,290 mol, 57 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 – 7,28 (m, 5H), 5,25 (v br s, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,91 – 3,76 (m, 1H), 3,71 – 3,38 (m, 3H), 2,54 – 2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 – 1,16 (m, 3H).

50 *Etapa 10. Síntesis de ter-butil (3S)-3-{{(benciloxi)carbonil}amino}-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (C58).*

Se agregó una solución de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (2 M; 511 ml, 1,02 mol) durante 2 horas a una solución a de 0 °C a 10 °C de C57 en tetrahidrofurano (835,6 g, que contenía 19,20 % de C57 en peso, 160,4 g, 0,4087 mol). Despues de agitar la mezcla de reacción a de 0 °C a 10 °C durante 15 horas, se la enfrió hasta de -5 °C a 5 °C y se la trató por goteo con ácido clorhídrico (0,5 M; 2,08 l, 1,04 mol, 13 volúmenes) hasta un pH de 7. Luego, la mezcla se calentó hasta de 20 °C a 30 °C, se diluyó con acetato de etilo (1,60 l, 10 volúmenes) y se agitó durante 10 minutos, tras lo cual la capa orgánica se concentró al vacío hasta de 2 o 3 volúmenes mientras se mantenía la temperatura a 50 °C o menos. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo (880 ml) y se concentró al vacío hasta de 2 a 3 volúmenes mientras se mantenía la temperatura a 50 °C o menos; este procedimiento de dilución/concentración se llevó a cabo un total de tres veces. Luego, la mezcla se calentó hasta de 40 °C a 50 °C y se agitó durante 1 hora, tras lo cual se enfrió durante 4 horas hasta de 15 °C a 25 °C. Se agregó por goteo agua (164 ml) durante 2 horas a de 15 °C a 25 °C, y la mezcla se agitó a de 15 °C a 25 °C durante 12 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío durante 40 horas, a una temperatura de 50 °C o menos, para obtener C58 como un sólido. Rendimiento: 123,2 g, 0,3516 mol, 86 %. Pureza según HPLC: 99,8 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,99 (s, 2H), 4,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 3H), 2,10 – 1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 11. Síntesis de ter-butil (3S)-3-[(bencíloxi)carbonil]amino]-3-formilpirrolidin-1-carboxilato (C59).

Una solución de C58 (125 g, 0,357 mol) y dimetilsulfóxido (144,5 g, 1,849 mol) en diclorometano (2,02 l) se agitó durante 2 horas a de 35 °C a 45 °C; el análisis de Karl Fischer indicó un contenido de agua de 0,029 %. La solución se concentró al vacío hasta de 3 a 4 volúmenes a de 35 °C a 45 °C y luego se diluyó con diclorometano (1,80 l). Otro análisis de Karl Fischer reveló un contenido de agua de 0,034 %. La solución se concentró al vacío a de 35 °C a 45 °C hasta de 6 a 7 volúmenes, tras lo cual se agregó trietilamina (112,3 g, 1,110 mol) a de 20 °C a 30 °C y la mezcla de reacción se enfrió hasta de -5 °C a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 15 minutos. Se agregó complejo de trióxido de azufre piridina (141,3 g, 0,8878 mol) en porciones a lo largo de 2 horas; luego se continuó la agitación a de -5 °C a 0 °C durante 16 horas, en cuyo momento la mezcla de reacción se calentó hasta de 35 °C a 45 °C y se concentró a de 2 a 3 volúmenes. Después de enfriar la mezcla hasta de 20 °C a 30 °C, se la dividió en acetato de etilo (945 ml) y agua (675 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (675 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico (1 M; 675 ml), agua (675 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (675 ml), luego se concentraron hasta secarse a de 30 °C a 40 °C, de lo que se obtuvo C59 como un aceite. Rendimiento: 118,7 g, 0,3407 mol, 95 %. Pureza según HPLC: 91,2 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,59 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 5,39 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 3H), 2,44 – 2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 12. Síntesis de ter-butil (3R)-3-[(bencíloxi)carbonil]amino]-3-[(E)-2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)etenil]pirrolidin-1-carboxilato (C60) y ter-butil (3R)-3-[(bencíloxi)carbonil]amino]-3-[(Z)-2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)etenil]pirrolidin-1-carboxilato (C61).

Una mezcla de C59 (237,1 g, 0,6805 mol) y C52 (393,6 g, 0,7429 mol) en dimetilsulfóxido (2,40 l, 10 volúmenes) se trató con carbonato de potasio (188,7 g, 1,365 mol) y se calentó hasta 60 °C durante 2 horas. Luego, se agregaron acetato de propan-2-ilo (1,54 l, 6,5 volúmenes), agua (6,40 l, 27 volúmenes) y una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 710 ml, 3,0 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 25 °C. La capa orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 1,30 l, 5,5 volúmenes) al agitar cada mezcla durante 20 minutos antes de la separación. A continuación, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (7 %; 1,30 l, 5,5 volúmenes) de la misma manera y se concentró al vacío hasta de 1 a 2 volúmenes a una temperatura de 50 °C o menos. Se agregó acetato de propan-2-ilo (1,06 l) y la mezcla se concentró al vacío hasta de 1 a 2 volúmenes a una temperatura de 50 °C o menos. Se agregó acetato de propan-2-ilo (480 ml), seguido de la adición por goteo de metilciclohexano (1,66 l) a de 20 °C a 30 °C. Después de agitar la mezcla resultante a de 20 °C a 30 °C durante 1 hora, se la enfrió hasta de -15 °C a -5 °C y se la agitó a esa temperatura durante 16 horas. La filtración de la suspensión se llevó a cabo a una temperatura de -15 °C a -5 °C, y la torta de filtro se lavó con una mezcla de acetato de propan-2-ilo y metilciclohexano (relación 3:7, 710 ml) a de -15 °C a -5 °C. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, se diluyeron con metilciclohexano (20 volúmenes) y se sometieron a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 14 % a 25 % de acetato de etilo en metilciclohexano) para obtener una mezcla de C60 y C61 como un aceite. Se consideró mediante análisis de ¹H RMN que este material consistía en de 3 a 4 isómeros/rotámeros. Rendimiento: 268,1 g, 0,5680 mol, 83 %. Pureza según HPLC: >99,7 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), picos característicos: δ (8,00 [d, J = 7,9 Hz] y 7,59 [d, J = 7,6 Hz], total 1H), (7,85 [s] y 7,41 [s], total 1H), (7,38 – 7,25 [m], 7,22 [br d, J = 7,2 Hz], y 7,16 [d, J = 7,7 Hz], total 6H), (6,62 [d, componente de cuarteto AB, J = 16,1 Hz] y 6,34 [d, J = 12,3 Hz], total 1H), (6,49 [br d, componente de cuarteto AB, J = 16,0 Hz], 5,88 [d, J = 12,3 Hz], y 5,87 [d, J = 12,3 Hz], total 1H), (5,04 [cuarteto AB, J_{AB} = 12,7 Hz, Δν_{AB} = 16,4 Hz], 4,74 [d, componente de cuarteto AB, J = 12,4 Hz], y 4,70 – 4,62 [m], total 2H), 3,83 – 3,68 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 3H), (2,43 [s] y 2,36 [s], total 3H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), (1,40 [s], 1,39 [s], 1,37 [s], y 1,34 [s], total 9H).

Etapa 13. Síntesis de ter-butil (3S)-3-[(bencíloxi)carbonil]amino]-3-[2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)etil]pirrolidin-1-carboxilato (C62).

Se evacuó un recipiente de reacción que contenía una mezcla de C60 y C61 (283,0 g, 0,5996 mol) y rodio sobre alúmina (5 %; 14,15 g) en metanol (1,98 l) y se cargó con argón tres veces, luego se evacuó y se cargó con hidrógeno tres veces. Luego se llevó a cabo hidrogenación durante 40 horas a de 30 a 40 psi y 20 °C a 25 °C. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de tierra diatomácea (424 g), la torta de filtro se lavó con metanol (5 volúmenes); los filtrados combinados se concentraron al vacío a una temperatura de 35 °C a 45 °C. El material resultante se trató con tolueno (5 volúmenes) y se concentró al vacío a de 50 °C a 60 °C; este procedimiento de adición/concentración de tolueno se llevó a cabo un total de tres veces, de lo que se obtuvo C62. Rendimiento: 254,4 g, 0,5367 mol, 90 %. Pureza según HPLC: 97,1 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 – 7,28 (m, 6H), 6,99 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 3,62 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,36 (m, 2H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 2,74 – 2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), (2,48 – 2,40 [m], 2,39 – 2,07 [m] y 2,05 – 1,82 [m], total 4H), 1,45 (br s, 9H).

Etapa 14. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P19).

Una solución de C62 en tolueno (947,73 g, que contenía 19 % de C62 en peso, 180 g, 0,380 mol) se diluyó con tolueno (1,17 l, 6,5 volúmenes) y se trató secuencialmente con 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos; 35,44 g, 75,95 mmol) y fosfato de potasio (145,1 g, 0,6836 mol). La mezcla resultante se purgó tres veces con nitrógeno, tras lo cual se agregó tris(dibencilidenoaceton)dipaladio (0) (34,78 g, 37,98 mmol) y se llevaron a cabo tres rondas

adicionales de purga con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a de 75 °C a 85 °C. Se agregó fosfato de potasio (16,2 g, 0,117 mol) y se continuó la agitación a de 75 °C a 85 °C durante 16 horas adicionales. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta de 20 °C a 30 °C, se agregó ter-butóxido de potasio (76,7 g, 0,684 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a de 75 °C a 85 °C. Luego, se la enfrió y se la dividió en agua (2,25 l) y acetato de etilo (2,25 l); despues de agitarla durante 30 minutos a de 20 °C a 30 °C, la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea (180 g) y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (1,80 l). La capa orgánica de los filtrados combinados se lavó secuencialmente con agua (2 x 2,25 l) y una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 2,25 l), luego se extrajo tres veces con una solución acuosa de ácido cítrico (0,5 M; 1,072 kg, 1,4 eq.). Las capas de ácido cítrico combinadas se lavaron con acetato de etilo (2 x 1,07 l), luego se ajustaron a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (30 %; 596 g) a de 20 °C a 30 °C. De la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 1,07 l), seguida de la combinación de estas tres capas orgánicas, se obtuvo P19 como una solución en acetato de etilo (3,218 kg, 2,7 % de P19 en peso); la mayor parte de este material se llevó a la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 86,9 g, 0,286 mol, 75 %. Pureza según HPLC: 98,9 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), (3,40 [d, componente de cuarteto AB, J = 11,1 Hz] y 3,36 – 3,25 [m], total 2H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 – 1,75 (m, 4H), (1,45 [s] y 1,44 [s], total 9H).

Etapa 15. Síntesis de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P23).

Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (45,60 g, 0,1595 mol) a una solución a 0 °C a 5 °C de P19 en acetato de etilo (de la etapa anterior; 2986 g, que contenía 2,7 % de P19, 80,6 g, 0,266 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y 5 °C, se la inactivó mediante la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %; 203 g) y agua (456 ml), y la mezcla resultante se agitó a de 10 °C a 20 °C durante 20 minutos. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (415 ml, 5,1 volúmenes) al agitar a de 10 °C a 20°C durante 20 minutos; las capas orgánicas combinadas se agitaron luego durante 20 minutos con una solución acuosa de sulfato de sodio (10 %; 456 g). La concentración de la capa orgánica de 1 a 2 volúmenes a vacío por debajo de 50 °C fue seguida de una dilución con metanol (480 ml, 6 volúmenes). Este procedimiento de concentración/dilución se llevó a cabo un total de tres veces y la solución final se concentró al vacío, por debajo de 50 °C, hasta 5 a 6 volúmenes. La solución resultante se enfrió hasta de 15 °C a 25 °C y se agregó lentamente agua (415 ml), a lo largo de 2 horas a de 15 °C a 25 °C, y luego se agitó durante 14 horas a de 15 °C a 25 °C. La filtración proporcionó una torta de filtro, que se lavó con una mezcla de metanol y agua (1:1, 2 x 200 ml) y luego se secó al vacío a 45 °C durante 48 horas para obtener P23 como un sólido. Rendimiento: 99,50 g, 0,2603 mol, 98 %. Pureza según HPLC: 99,7 %. LCMS m/z 384,1 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (s, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,3 – 3,25 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,24 – 3,13 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), (1,40 [s] y 1,38 [s], total 9H).

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para P23 cristalina

Una muestra de P23 (preparada como se describe en la Etapa 15 de la *Preparación alternativa [N.º 2]* anterior) se sometió a análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y se descubrió que era un material cristalino.

El análisis mediante difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de cobre (Cu). La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractaria se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye, en donde la apertura del detector PSD se fijó a 4,123 grados. La tensión y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Además, se utilizó el detector de energía dispersiva, un filtro de níquel. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de etapa de 0,0100 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidifusora se fijó a una distancia fija de 1,5 mm. Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicio y se giraron a 15 revoluciones/min durante la recolección. Los datos se recolectaron con el software Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Mediante el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. Se eligieron por lo general los picos con intensidad relativa ≥3 %. No se seleccionaron por lo general los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD indicado en USP hasta +/- 0,2° 2-zeta (USP-941).

Se observó un patrón de difracción representativo para la forma cristalina de P23 y se proporciona en la Figura 3. En la Tabla X-P23 a continuación se muestra una lista de picos de difracción expresados en términos de grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa ≥3,0 % de una PXRD de la muestra de P23 cristalino.

Tabla X-P23: Lista de picos de PXRD para la forma cristalina de P23

Ángulo (2-zeta)	Intensidad relativa (%)
8,5	7,2

12,6	4,0
15,7	13,2
16,0	5,9
16,6	37,6
17,0	67,2
17,4	16,6
18,1	34,2
18,5	100,0
19,7	21,8
20,5	5,3
21,2	4,6
21,9	55,9
22,1	67,0
22,8	6,4
23,7	22,6
24,3	5,5
25,0	11,0
25,2	3,6
25,5	22,2
26,2	9,2
27,5	11,9
27,9	9,5
28,3	10,8
28,8	25,8
29,5	8,3
30,8	10,8
31,1	4,3
31,5	3,8
31,8	4,4
33,1	9,0
34,0	10,8
34,4	6,6
35,7	6,1
36,5	5,7
37,1	3,2
37,5	4,2
38,9	16,7
39,6	6,6

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato o una sal de este. En algunas formas de

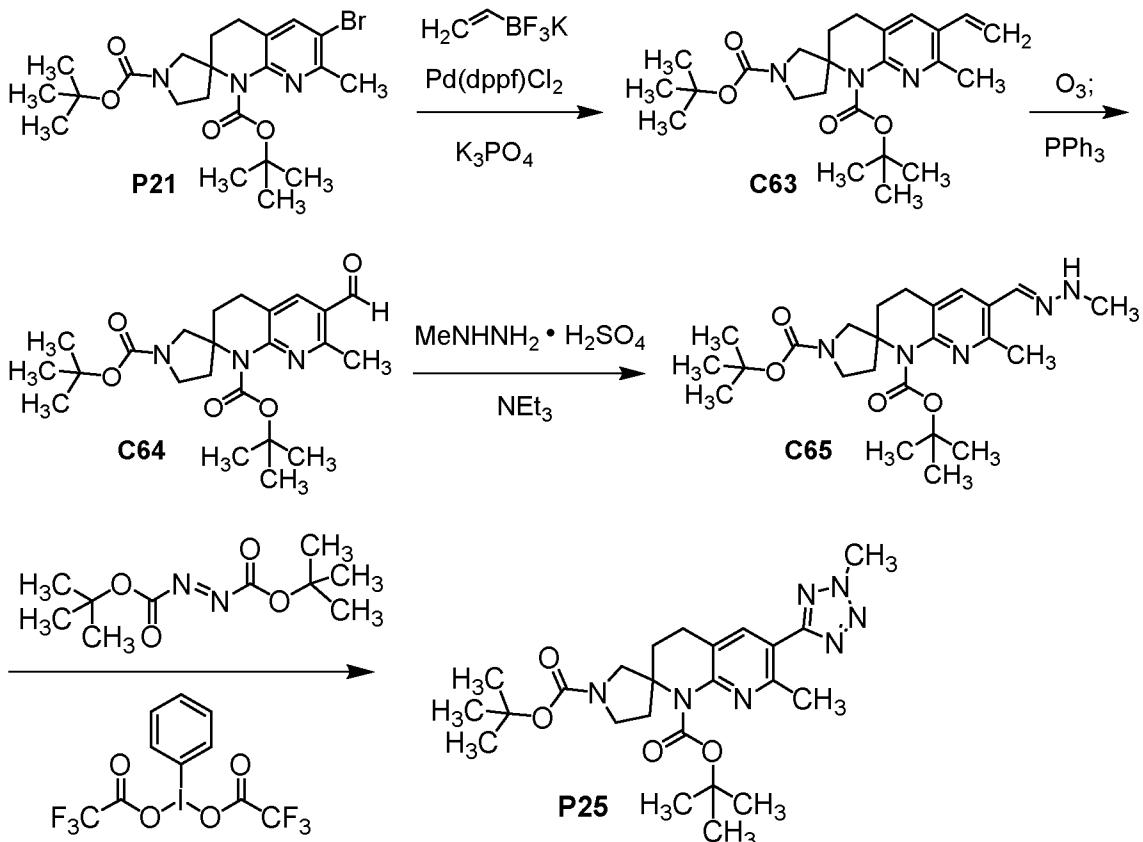
5 realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato. En algunas formas de realización adicionales, la presente invención proporciona una forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato. En algunas formas de realización adicionales, la forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P23.

10 En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P23. En algunas formas de realización,

15 la forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P23. En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P23. En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Preparación P25

25 *Di-ter-butil 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (P25)*



Etapa 1. Síntesis de di-ter-butil 6-etenil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (C63).

Una mezcla de P21 (15,0 g, 31,1 mmol), vinil trifluoroborato de potasio (10,4 g, 77,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicitropaladio(II) (2,27 g, 3,10 mmol) y fosfato de potasio (19,8 g, 93,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) se agitó a 95 °C durante 16 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se filtró; el filtrado se vertió en agua (4 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Despues de combinar el residuo con el producto de una reacción similar llevada a cabo con P21 (5,00 g, 10,4 mmol), se lo purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C63 como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 17,1 g, 38,9 mmol, 94 %. LCMS *m/z* 430,3 [$M+H$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,46 (br s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 5,59 (br d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,37 – 5,24 (m, 1H), (3,90 [d, *J* = 11,0 Hz] y 3,72 [d, *J* = 11,0 Hz], total 1H), 3,64 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 3,24 (m, 1H), (2,86 – 2,64 [m], 2,62 – 2,39 [m], y 2,16 – 1,72 [m], total 9H), 1,45 (s, 18H).

Etapa 2. Síntesis de di-ter-butil 6-formil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (C64).

Una solución de C63 (17,0 g, 39,6 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió hasta -78 °C, y se introdujo una corriente de oxígeno enriquecido con ozono hasta que persistió un color azul. Después de 5 minutos adicionales, se burbujeó una corriente de nitrógeno seco a través de la mezcla de reacción hasta que desapareció el color azul, tras lo cual se agregó trifenilfosfina (20,7 mg, 78,9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 2 horas, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó la presencia de C64: LCMS m/z 454,3 [M+Na $^+$]. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C64 como una goma incolora. Rendimiento: 9,98 g, 23,1 mmol, 58 %.

Etapa 3. Síntesis de di-tert-butil 7-metil-6-[(2-metilhidrazinilidén)metil]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (C65).

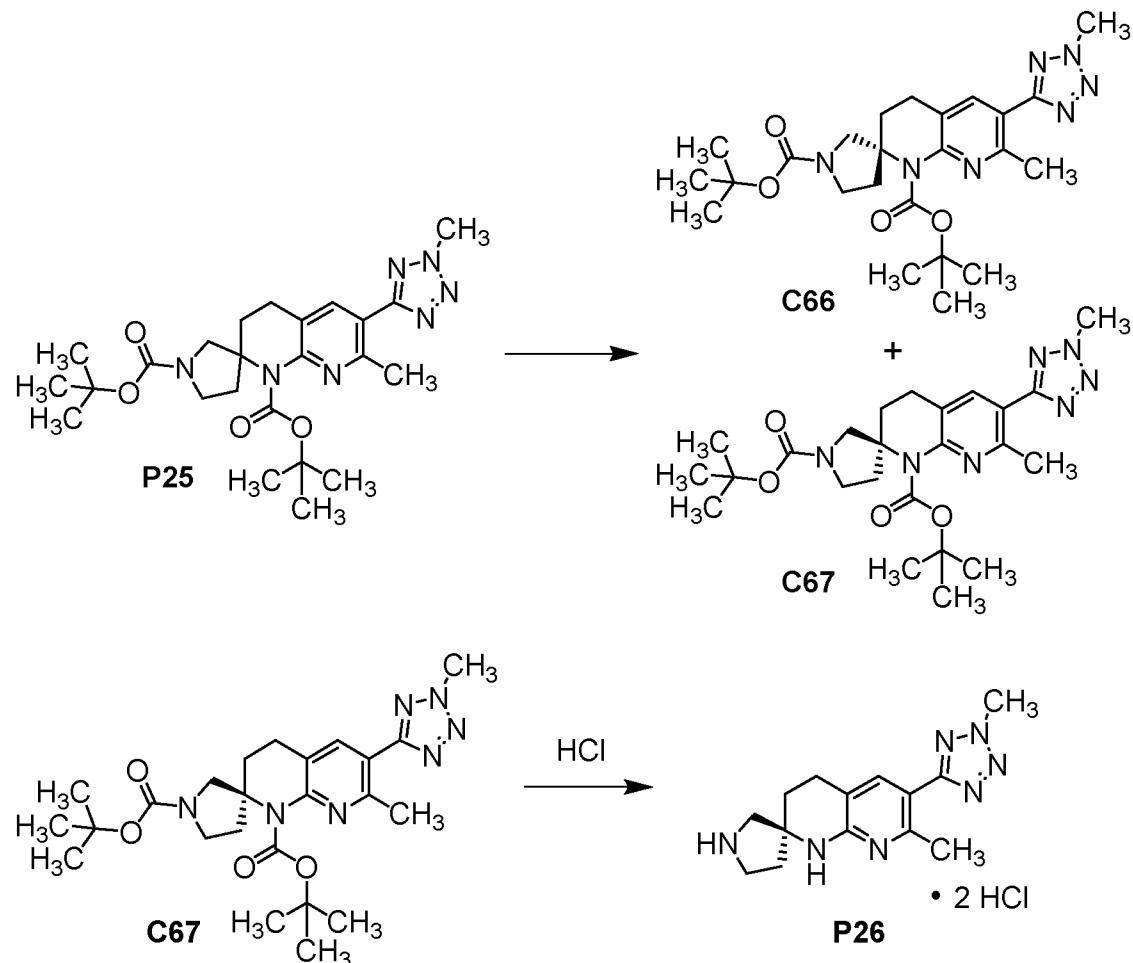
Una solución de sulfato de metilhidrazina (3,20 g, 22,2 mmol) y trietilamina (7,78 ml, 55,8 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a 25 °C durante 5 minutos, tras lo cual se agregó una solución de C64 (7,98 g, 18,5 mmol) en metanol (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora, de la recolección del precipitado mediante filtración se obtuvo C65 como un sólido blanco. Rendimiento: 7,60 g, 16,5 mmol, 89 %. LCMS *m/z* 460,3 [M+H]⁺.

Etapa 4. Síntesis de di-ter-butil 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (P25).

- 5 A una solución de C65 (6,70 g, 14,6 mmol) en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (35 ml) y diclorometano (35 ml) se le agregó di-ter-butil azodicarboxilato (4,36 g, 18,9 mmol), seguido de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (33,2 g, 77,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos, tras lo cual se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (300 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la chromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de etanol en diclorometano) se obtuvo P25 como un sólido blanco. Rendimiento: 2,10 g, 4,32 mmol, 30 %. LCMS *m/z* 508,3 [M+Na⁺]. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 4,44 (s, 3H), (3,93 [d, *J* = 11,3 Hz] y 3,86 [d, *J* = 11,1 Hz], total 1H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,46 – 3,3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), (2,69 – 2,58 [m] y 2,58 – 2,47 [m], total 1H), 2,15 – 1,88 (m, 3H), 1,48 (br s, 18H).
- 10
- 15

Preparación P26

(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de clorhidrato (P26)



Etapa 1. Separación de di-ter-butil (2R)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (C66) y di-ter-butil (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1,1'-dicarboxilato (C67).

- 25 La separación de P25 (2,37 g, 4,88 mmol) en sus diastereómeros componentes se llevó a cabo mediante chromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21,2 x 250 mm, 5 μm; fase móvil 9:1 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,2 % {amoníaco 7 M en metanol}]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 120 bar). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como C66, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar se designó como C67.
- 30

C66 se aisló como un sólido. Rendimiento: 1,01 g, 2,08 mmol, 43 %. Tiempo de retención: 2,68 minutos (condiciones

analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1,0 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,0 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

5 C67 se aisló como un aceite. Rendimiento: 1,00 g, 2,06 mmol, 42 %. Tiempo de retención: 3,33 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para C66).

Ver más adelante la asignación de estereoquímica absoluta.

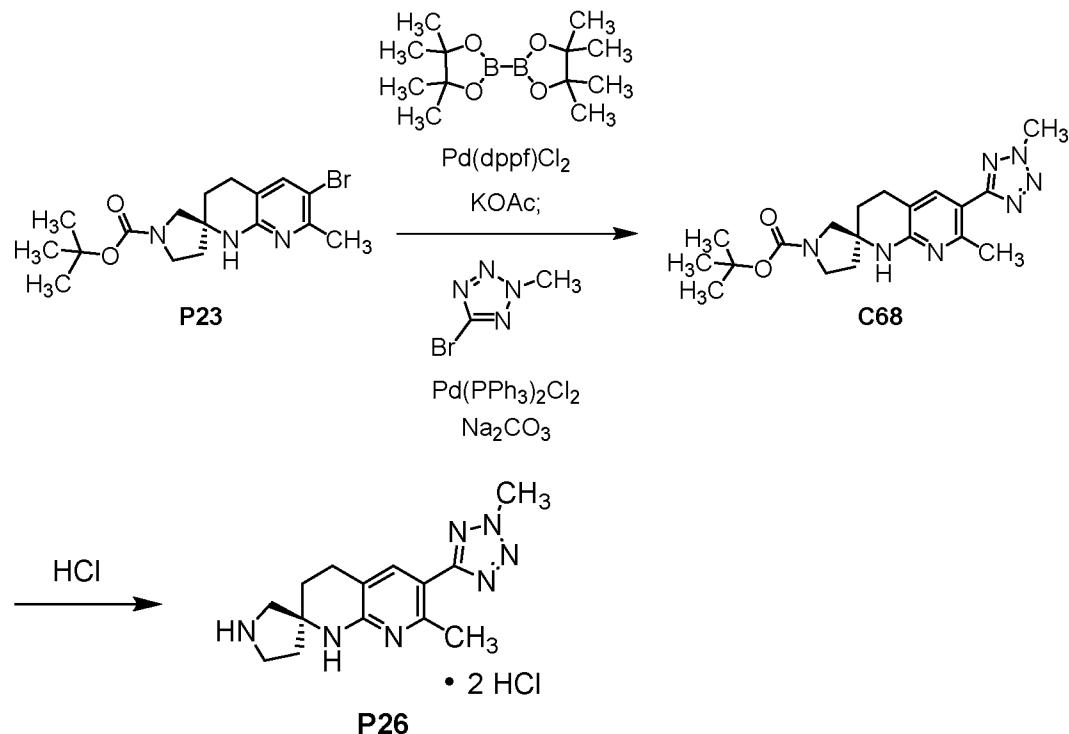
10 *Etapa 2. Síntesis de (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de clorhidrato (P26).*

Una solución de C67 (150 mg, 0,309 mmol) en una mezcla de diclorometano (1,0 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (1,0 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 0,309 ml, 1,24 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el análisis de LCMS indicó la conversión a P26: LCMS *m/z* 286,3 [M+H]⁺. De la concentración de la mezcla de reacción al vacío se obtuvo P26 como un sólido. Rendimiento: 105 mg, 0,293 mmol, 95 %.

20 La estereoquímica absoluta indicada se estableció de la siguiente manera. Se usó este lote de P26 para preparar 3 y 4 en la *Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4*. La correlación entre esos lotes de 3 y 4 con los mismos compuestos preparados a partir de un precursor de estereoquímica absoluta conocida (ver los *Ejemplos 3 y 4*) se proporciona en la *Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4*.

Preparación alternativa de P26

25 *(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de clorhidrato (P26)*



30 *Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C68).*

35 Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (299 mg, 1,18 mmol), P23 (300 mg, 0,785 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), diclorometano (32,0 mg, 39,2 μ mol) y acetato de potasio secado en horno (308 mg, 3,14 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó al burbujeo nitrógeno a través de esta durante 5 minutos. Luego se selló el vial de reacción y se lo calentó a 100 °C en un bloque de aluminio durante 2 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron 5-bromo-2-metil-2H-tetrazol (134 mg, 0,822 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II) (27,5 mg, 39,2 μ mol) y una solución acuosa desgasificada de carbonato de sodio (2,0 M; 0,981 ml, 1,96 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Luego se la agitó a 90 °C durante 18 horas, se la enfrió hasta temperatura ambiente, se la diluyó

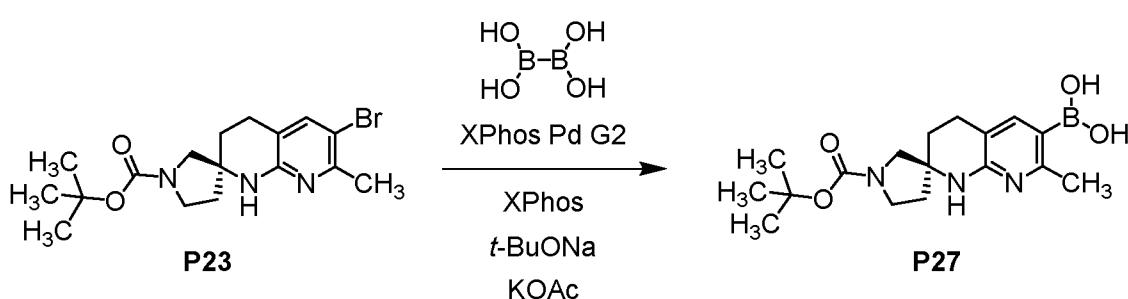
con acetato de etilo y se la filtró a través de tierra diatomácea. La capa orgánica del filtrado se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío; el análisis de LCMS indicó la presencia de C68: LCMS m/z 386,3 [M+H]⁺. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo C68 como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 280 mg, 0,726 mmol, 92 %.
Este lote de C68 se usó en los *Ejemplos 3 y 4* que figuran más adelante.

5 *Etapa 2. Síntesis de (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de clorhidrato (P26).*

10 Una mezcla de C68 (185 mg, 0,480 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (1,25 M; 1,9 ml, 2,4 mmol) se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. De la concentración de la mezcla de reacción al vacío se obtuvo P26 como un sólido, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 170 mg, 0,47 mmol, 98 %.

Preparación P27

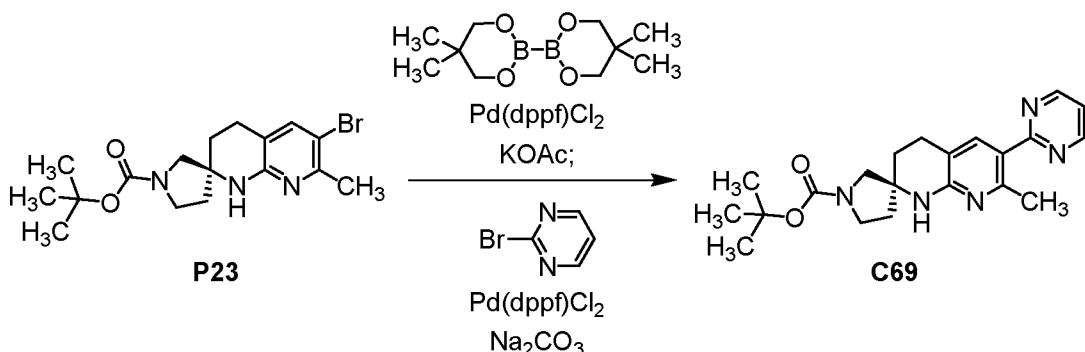
15 *Ácido [(2S)-1'-(ter-butoxicarbonil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-6-il]borónico (P27)*

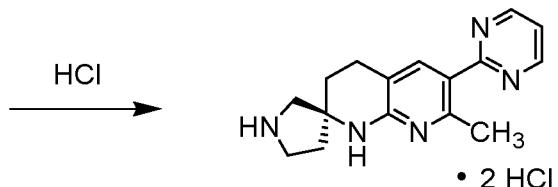


20 Un recipiente de reacción que contenía una mezcla de P23 (19,5 g, 51,0 mmol), acetato de potasio (12,5 g, 127 mmol), *ter*-butóxido de sodio (49,0 mg, 0,510 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]palladio(II) [XPhos Pd G2; 401 mg, 0,510 mmol] y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos; 729 mg, 1,53 mmol) se purgó con nitrógeno. Luego se agregaron metanol (200 ml), etan-1,2-diol (20 ml) y tetrahidroxiboro (11,4 g, 127 mmol), tras lo cual se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura interna de 50 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego hasta 0 °C, y se ajustó a pH 14 mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio (4 M; 80 ml) (precaución: evolución de gas). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se extrajo dos veces con *ter*-butil metiléter. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron luego con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M; 2 x 100 ml). Se combinaron todas las capas acuosas, y la mezcla en agitación se trató por goteo con ácido clorhídrico (4 M; aproximadamente 20 ml) hasta la precipitación de sólidos (esto ocurrió a un pH de aproximadamente 9). Despues de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, se la extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener P27 como un polvo amarillo claro. Rendimiento: 12,5 g, 36,0 mmol, 71 %. LCMS m/z 348,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄), picos característicos: δ 7,74 (br s, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,92 – 2,72 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12 – 1,83 (m, 4H), (1,47 [s] y 1,46 [s], total 9H).

Preparación P28

40 *(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de clorhidrato (P28)*



**P28**

Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C69).

5 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de acetato de potasio secado en horno (2,07 g, 21,1 mmol), P23 (el material de las *Preparaciones P23 y P24*; 2,02 g, 5,28 mmol), 5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1,79 g, 7,92 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dcloropaladio(II), dclorometano (216 mg, 0,264 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó en un bloque de aluminio a 105 °C durante 2 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se trató con 2-bromopirimidina (840 mg, 5,28 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dcloropaladio(II), dclorometano adicional (216 mg, 0,264 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M; 7,93 ml, 15,9 mmol). Despues de rociar esta mezcla de reacción con nitrógeno, se la calentó hasta 100 °C durante 18 horas, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó la conversión a C69: LCMS *m/z* 382,4 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se enfrió, se dividió en solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, y luego se filtró toda la mezcla a través de una almohadilla de tierra diatomácea. La almohadilla de filtro se enjuagó tanto con agua como con acetato de etilo, y la capa acuosa del filtrado combinado se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Una vez combinadas todas las capas orgánicas, se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo (2,9 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con SiliaMetS Thiol (SiliCycle, R51030B; 2 g); la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. De la filtración a través de una almohadilla de tierra diatomácea se obtuvo un filtrado, que se concentró a presión reducida para obtener C69 como una goma marrón (2 g). Este material se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

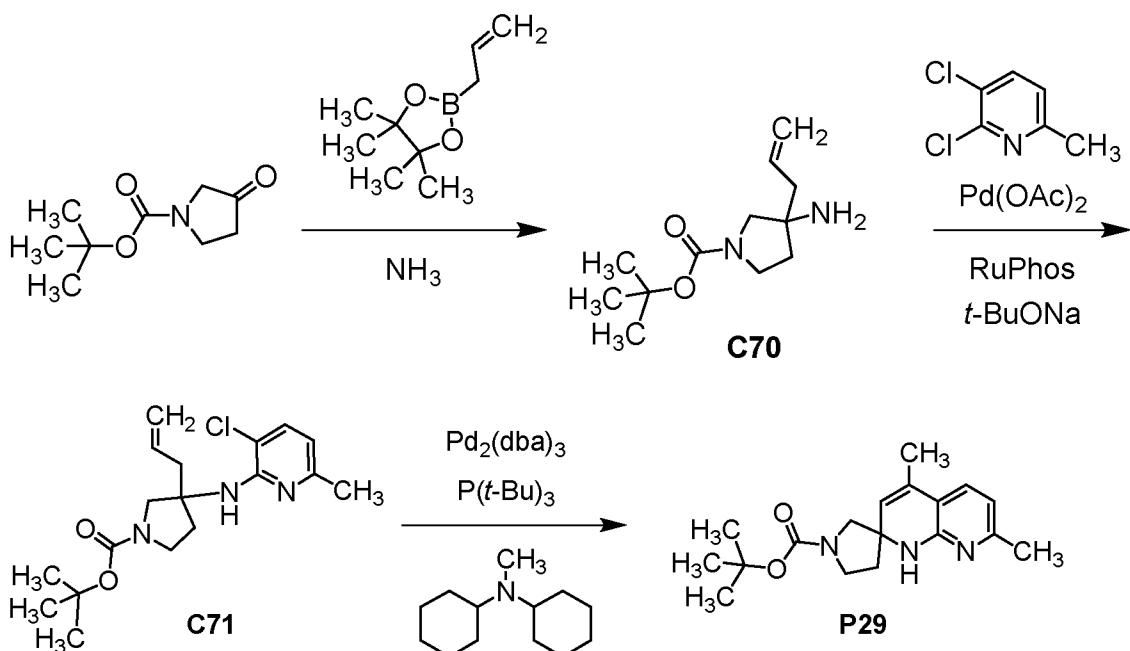
25 *Etapa 2. Síntesis de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de dclorhidrato (P28).*

30 Se preparó una solución de cloruro de hidrógeno mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (1,50 ml, 21,1 mmol) a 2-propanol (4 ml). En un matraz separado, C69 (de la etapa anterior; 2 g; ≤5,28 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de propan-2-ilo (15 ml) y 2-propanol (15 ml); esto requirió calentamiento a 50 °C. Una vez obtenida una solución, se le agregó lentamente la solución de cloruro de hidrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Luego, se la dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente mientras se la agitaba; se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración al vacío en nitrógeno, de lo que se obtuvo P28 como un sólido higroscópico. Rendimiento: 750 mg, 2,12 mmol, 40 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 282,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,46 (d, componente de cuarteto AB, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H).

40 La estereoquímica absoluta indicada se asignó en función de la conversión de este lote de P28 al Ejemplo 14; la estereoquímica absoluta de 14 se estableció mediante análisis de rayos X de cristal único (ver el *Ejemplo 14* más adelante).

Preparación P29

45 ter-butil 4,7-dimetil-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P29)



5 *Etapa 1. Síntesis de ter-butil 3-amino-3-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (C70).*

Una mezcla de *ter*-butil 3-oxopirrolidin-1-carboxilato (500 mg, 2,70 mmol) y una solución de amoníaco en metanol (7 M; 3,9 ml, 27 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto luego se le agregó por goteo una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-2-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (907 mg, 5,40 mmol) en metanol, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para obtener C70. Rendimiento: 200 mg, 0,884 mmol, 33 %. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,91 – 5,76 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,15 (br d, J = 11 Hz, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,32 – 3,08 (m, 2H), 2,28 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

15 *Etapa 2. Síntesis de ter-butil 3-[(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)amino]-3-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato (C71).*

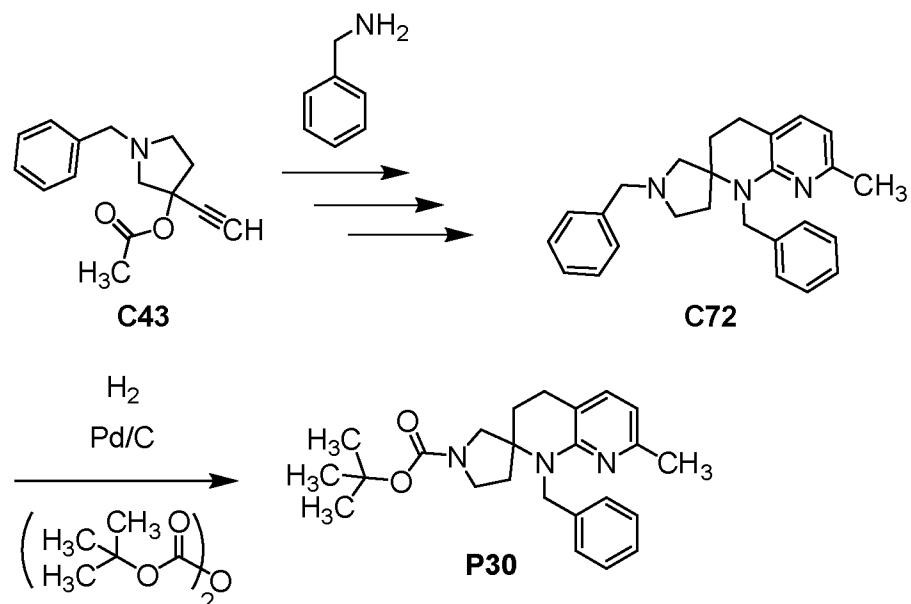
Un vial que contenía una mezcla de 2,3-dicloro-6-metilpiridina (100 mg, 0,617 mmol), C70 (168 mg, 0,742 mmol), acetato de paladio(II) (6,93 mg, 30,9 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos; 28,8 mg, 61,7 μmol) y *ter*-butóxido de sodio (119 mg, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se roció con nitrógeno, se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de LCMS indicó la conversión a C71: LCMS *m/z* 352,3 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H] $^+$, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para obtener C71 como un aceite que se solidificó tras reposar. Rendimiento: 121 mg, 0,344 mmol, 56 %. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42 – 6,34 (m, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 1H), [3,62 [d, componente de cuarteto AB, J = 11,6 Hz], 3,56 [d, componente de cuarteto AB, J = 11,4 Hz], y 3,54 – 3,36 [m, total 3H], 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (br s, 9H).

30 *Etapa 3. Síntesis de ter-butil 4,7-dimetil-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P29).*

Una mezcla de C71 (40 mg, 0,11 mmol), tris(dibencilidenacetón)dipaladio(0) (5,20 mg, 5,68 μmol), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (111 mg, 0,568 mmol) y tri-*ter*-butilfosfina (1,15 mg, 5,68 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se desgasificó y luego se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se aumentó el calor hasta 120 °C, y la mezcla de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 3 días. El análisis de LCMS indicó la conversión a P29: LCMS *m/z* 316,3 [M+H] $^+$. Despues de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se dividió en acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo P29. Rendimiento: 30 mg, 95 μmol , 86 %. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*), picos característicos: δ 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,06 – 4,99 (br s, 1H), 3,58 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), (1,96 [s] y 1,96 [s], total 3H), (1,46 [s] y 1,44 [s], total 9H).

Preparación P30

ter-butil 1-bencil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P30)

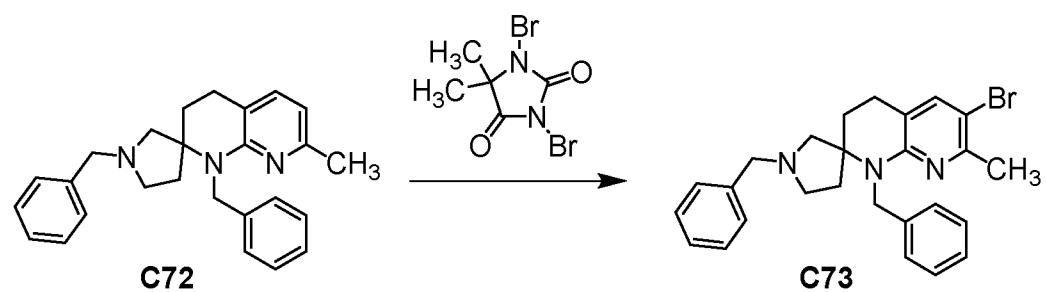


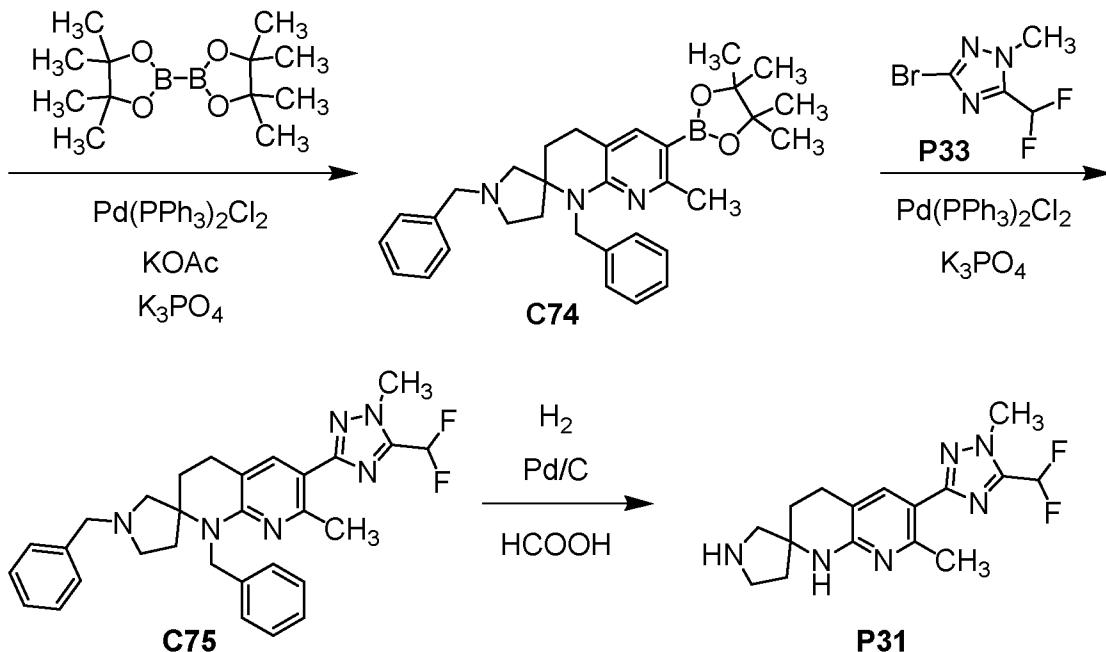
Etapa 1. Síntesis de 1,1'-dibencil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (C72).

10 La conversión C43 a C72 se llevó a cabo con el procedimiento descrito para la síntesis de C47 a partir de C43 en las Preparaciones P17 y P18, mediante el uso de 1-fenilmetanamina en lugar de 1-(4-metoxifenil)metanamina. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) se obtuvo C72. Rendimiento de la etapa de ciclización para obtener C72: 580 mg, 1,51 mmol, 69 %.

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 1-bencil-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (P30).

20 Una mezcla de C72 (550 mg, 1,43 mmol), paladio sobre carbón (50 mg, 0,143 mmol) y di-ter-butil dicarbonato (376 mg, 1,72 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó durante la noche a 75 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y el filtrado se concentró al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo P30 como un semisólido blanco. Rendimiento: 482 mg, 1,22 mmol, 85 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,29 – 7,07 (m, 6H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,15 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,78 (m, 1H), 3,58 – 3,19 (m, 4H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), (1,45 [s] y 1,43 [s], total 9H).

*Preparación P31*6-[5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-*iJ*]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (P31)

5 *Etapa 1. Síntesis de 1,1'-dibencil-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (C73).*

Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (532 mg, 1,86 mmol) en porciones a una solución a 0 °C de C72 (1,19 g, 3,10 mmol) en diclorometano (16 ml). El análisis de LCMS después de 1 hora indicó la conversión a C73: LCMS *m/z* 462,2 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo C73 como un aceite. Rendimiento: 980 mg, 2,12 mmol, 68 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 – 7,12 (m, 11H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 5,03 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 16,3 Hz, Δ*V*_{AB} = 26,6 Hz, 2H), 3,54 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 13,1 Hz, Δ*V*_{AB} = 41,8 Hz, 2H), 2,93 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 8,5, 8,5, 3,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 13,4, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 1,99 (ddd, *J* = 13,7, 8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,81 (ddd, *J* = 13,4, 7,3, 3,5 Hz, 1H).

20 *Etapa 2. Síntesis de 1,1'-dibencil-7-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (C74).*

Un vial de reacción se cargó con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (148 mg, 0,583 mmol), C73 (180 mg, 0,389 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), diclorometano (31,8 mg, 38,9 µmol) y acetato de potasio secado en horno (153 mg, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, tras lo cual se selló el vial y se lo calentó 100 °C en un bloque de aluminio durante 2 horas. El análisis de LCMS indicó la presencia de C74: LCMS *m/z* 510,4 [M+H]⁺. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se la diluyó con acetato de etilo y se la filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró al vacío para obtener C74, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. Síntesis de 1,1'-dibencil-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-spiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (C75).

35 Se agregaron diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II) (5,24 mg, 7,46 µmol), una solución acuosa de fosfato de potasio (2,0 M; 0,466 ml, 0,932 mmol) y 3-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (P33; 79,1 mg, 0,373 mmol) a una solución de C74 (de la etapa anterior; ≤0,389 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de rociar la mezcla de reacción con nitrógeno, se selló el recipiente de reacción y se lo calentó a 70 °C en un bloque de aluminio durante 1 hora. La temperatura se aumentó luego hasta 100 °C, y se continuó el calentamiento durante la noche. Se agregó nuevamente 3-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (P33; 79,1 mg, 0,373 mmol), y se continuó el calentamiento durante 6 horas adicionales, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió y se dividió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo C75. Rendimiento: 105 mg, 0,204 mmol, 52 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 515,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,69 (s, 1H),

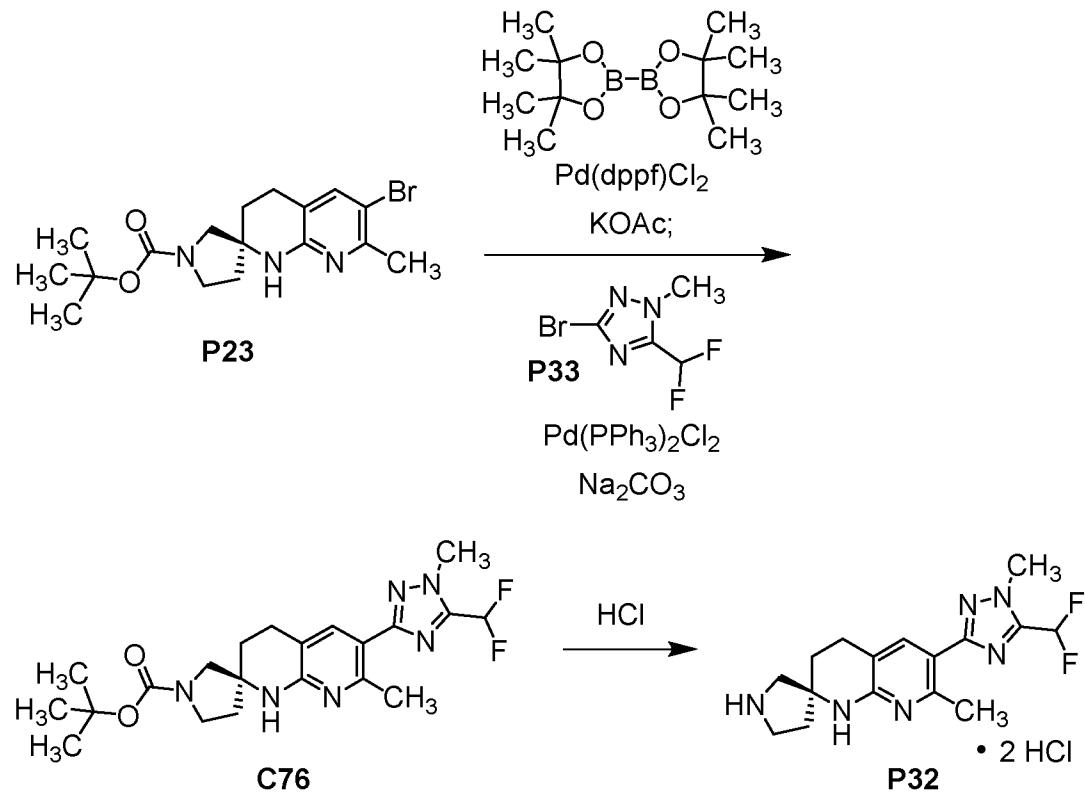
7,33 – 7,19 (m, 9H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,85 (t, J_{HF} = 52,6 Hz, 1H), 5,14 (cuarteto AB, J_{AB} = 16,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,6 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (cuarteto AB, J_{AB} = 13,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,8 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 13,5, 8,3, 8,2 Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 7,3, 3,4 Hz, 1H).

Etapa 4. Síntesis de (2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (P31).

- 10 Se agregó paladio sobre carbón (10 %, húmedo con agua; 20 mg) a una solución de C75 (105 mg, 0,204 mmol) en metanol (5 ml) que contenía una gota de ácido fórmico, y la mezcla resultante se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente y 70 psi. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para obtener P31 como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 63 mg, 0,19 mmol, 93 %. LCMS m/z 335,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,20 (s, 1H), 6,86 (t, J_{HF} = 52,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,78 – 3,51 (m, 3H), 3,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,01 (m, 2H).
- 15

Preparación P32

- 20 (2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin], sal de clorhidrato (P32)



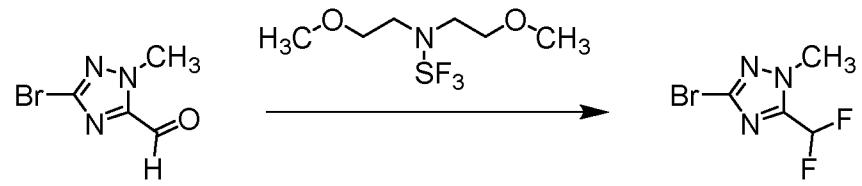
- 25 Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C76).

- 30 Mediante el procedimiento descrito para la síntesis de C68 a partir de P23 en la *Preparación alternativa de P26*, se usaron P23 (220 mg, 0,575 mmol) y 3-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (P33; 128 mg, 0,604 mmol) para preparar C76. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo C76 como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg, 0,253 mmol, 44 %. LCMS m/z 435,4 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 2. Síntesis de (2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin], sal de diclorhidrato (P32).

Una mezcla de C76 (110 mg, 0,253 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (1,25 M, 1,0 ml, 1,2 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 hora. El análisis de LCMS indicó la formación de P32: LCMS m/z 335,3 [M+H]⁺. De la concentración al vacío se obtuvo P32 como un sólido. Rendimiento: 74 mg, 0,182 mmol, 72 %.

Preparación P33

3-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (P33)

5

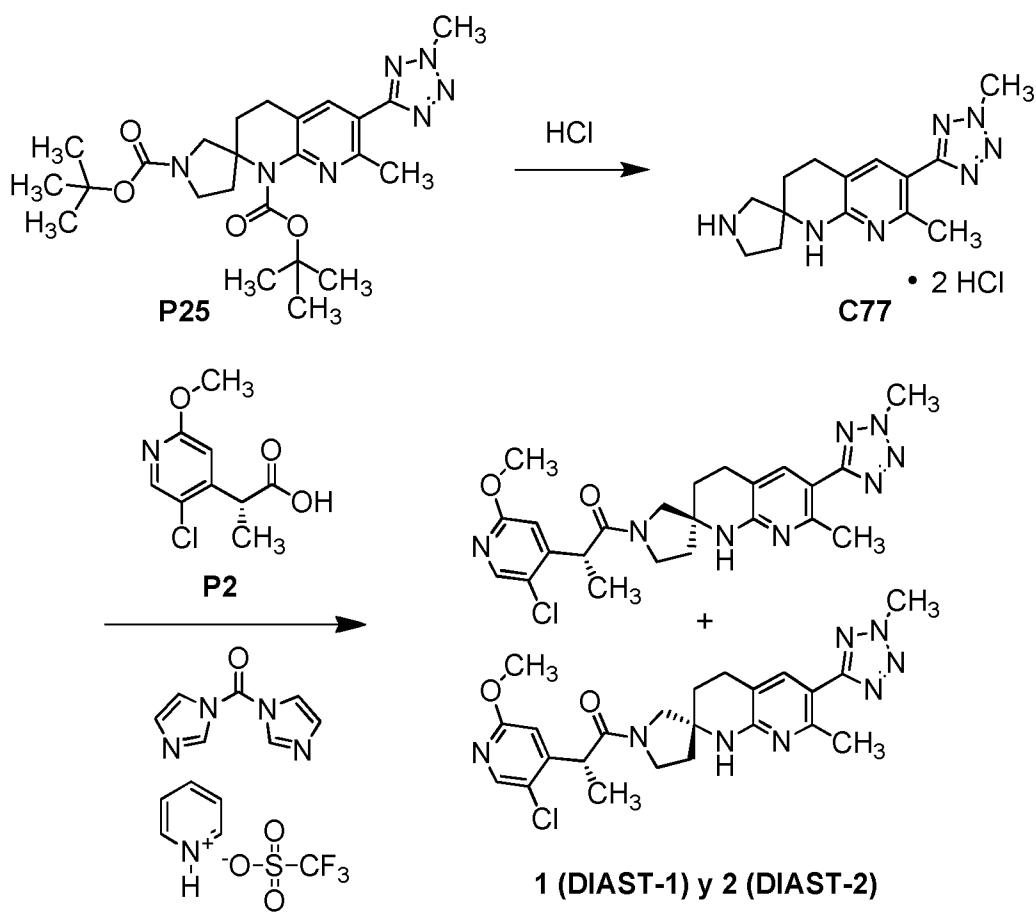
Se agregó trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (47,0 ml, 255 mmol) por goteo a una mezcla a 0 °C de 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehido (24,2 g, 127 mmol) en diclorometano (400 ml); la mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después de la adición por goteo de solución acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 50 % a 70 % de diclorometano en éter de petróleo) se obtuvo 3-bromo-5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (P33) como un aceite amarillo claro (17,7 g). Este material se combinó con el producto de una reacción similar llevada a cabo con 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehido (12,0 g, 63,2 mmol); de la concentración a presión reducida se obtuvo P33 como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 25,2 g, 119 mmol, 63 %. LCMS *m/z* 212 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,06 (t, *J*_{HF} = 52,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplos 1 y 2

20

(2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-*i*l)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-*i*l)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-*i*l]propan-1-ona, DIAST-1 (1) y (2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-*i*l)-1-[7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-*i*l)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-*i*l]propan-1-ona, DIAST-2 (2)

25



Etapa 1. Síntesis de 7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato (C77).

5 Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 0,587 ml, 2,35 mmol) a una solución de P25 (285 mg, 0,587 mmol) en una mezcla de diclorometano (1 ml) y 1,1,1,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el análisis de LCMS indicó la presencia de C77: LCMS *m/z* 286,3 [M+H]⁺. De la eliminación de los volátiles al vacío se obtuvo C77 como un sólido blanco. Rendimiento: 210 mg, 0,586 mmol, cuantitativo.

10 *Etapa 2. Síntesis de (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (1) y (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (2).*

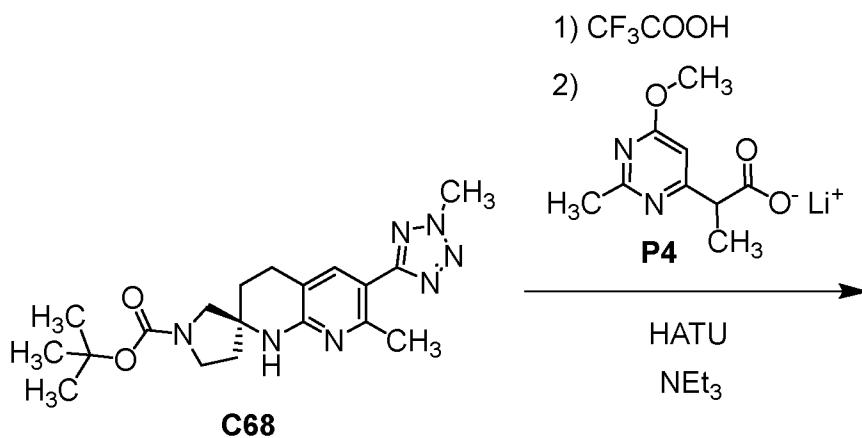
15 A una solución de P2 (65,7 mg, 0,305 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le agregó trifluorometansulfonato de piridinio (140 mg, 0,611 mmol) y la mezcla se agitó hasta volverse una solución. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (49,4 mg, 0,305 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, tras lo cual se introdujo una solución de C77 (104 mg, 0,290 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se la diluyó con solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo una mezcla de 1 y 2 como un sólido blanco (105 mg), LCMS *m/z* 483,3 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. La separación de los diastereómeros se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 21 x 250 mm, 5 μm; fase móvil 85:15 de dióxido de carbono/[0,2 % de hidróxido de amonio en metanol]; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar); el diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 1 {(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1}, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como 2 {(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2}.

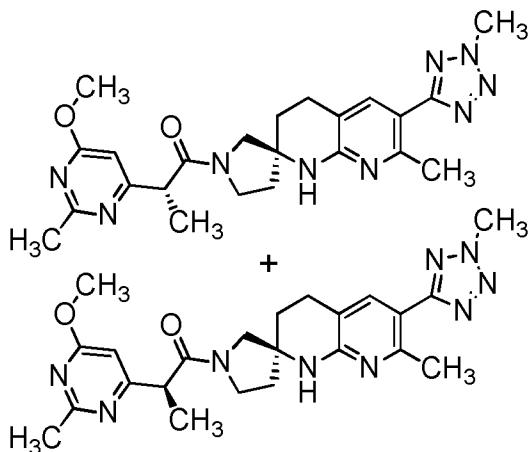
20 30 1 - Rendimiento: 7,2 mg, 15 μmol, 5 %. LCMS *m/z* 483,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (8,15 [s] y 8,14 [s], total 1H), (7,87 [s] y 7,83 [s], total 1H), (6,81 [s] y 6,75 [s], total 1H), (4,39 [s] y 4,39 [s], total 3H), (4,31 [q, *J* = 6,8 Hz] y 4,22 [q, *J* = 6,9 Hz], total 1H), 3,90 [s, 3H], (3,9 – 3,81 [m] y 3,76 – 3,52 [m], total 3H), (3,48 [d, componente de cuarteto AB, *J* = 12,3 Hz] y 3,35 [d, *J* = 10,7 Hz], total 1H), (2,93 – 2,72 [m] y 2,6 – 2,46 [m], total 2H), (2,60 [s] y 2,58 [s], total 3H), 2,16 – 1,84 (m, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), (1,43 [d, *J* = 6,8 Hz] y 1,42 [d, *J* = 6,9 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 2,32 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 μm; fase móvil 3:2 de dióxido de carbono/[0,2 % de hidróxido de amonio en metanol]; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

35 40 2 - Rendimiento: 7,9 mg, 16 μmol, 6 %. LCMS *m/z* 483,2 [M+H]⁺. Tiempo de retención: 2,53 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 1).

Ejemplos 3 y 4

45 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (3) y 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (4) 1) CF₃COOH



**3 (DIAST-1) y 4 (DIAST-2)**

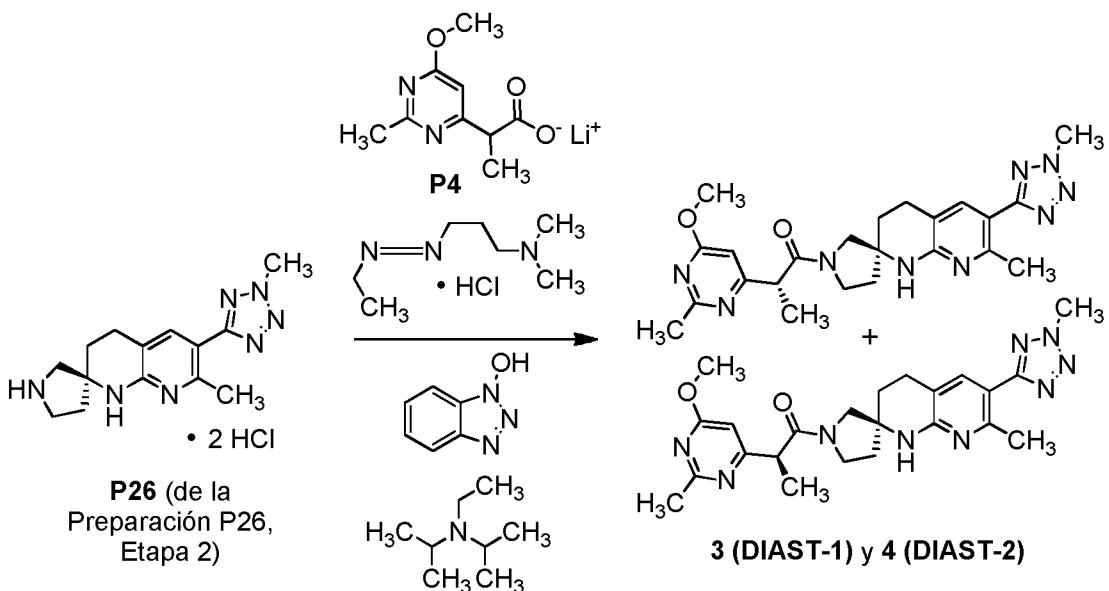
Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de C68 (280 mg, 0,726 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se concentró al vacío y se evaporó dos veces con acetato de etilo para obtener el material desprotegido como un aceite marrón oscuro (200 mg), LCMS *m/z* 286,3 [M+H]⁺. Una porción de este aceite (35 mg) y P4 (24,9 mg, 0,123 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) y se trataron con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU; 70,0 mg, 0,184 mmol) y trietilamina (51,3 μ l, 0,368 mmol), seguido de *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) para ayudar a la solubilidad. Despues de mezclar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se la diluyó con diclorometano, se la lavó secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se la filtró, se la secó y se la concentró a presión reducida. La separación de los diastereómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiraldak IA, 21 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono/[0,5 % de hidróxido de amonio en metanol]; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar); el diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 3 {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1} y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como 4 {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2}.

3 - Rendimiento: 3,1 mg, 6,7 μ mol, 5 %. LCMS *m/z* 464,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (7,86 [s] y 7,85 [s], total 1H), (6,65 [s] y 6,61 [s], total 1H), (4,39 [s] y 4,39 [s], total 3H), (4,05 [q, *J* = 7,0 Hz], 4,01 – 3,89 [m], 3,88 – 3,55 [m], 3,59 [s], y 3,53 [s], total 5H), (3,98 [s] y 3,96 [s], total 3H), 2,95 – 2,75 (m, 2H), (2,60 [s], 2,58 [s], y 2,55 [s], total 6H), 2,19 – 1,71 (m, 4H), (1,46 [d, *J* = 7,1 Hz] y 1,44 [d, *J* = 7,1 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 2,47 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldak IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: 65:35 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,5 % de hidróxido de amonio]; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

4 - Rendimiento: 3,6 mg, 7,8 μ mol, 6 %. LCMS *m/z* 486,3 [M+Na⁺]. Tiempo de retención: 2,92 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 3).

Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4

2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (3) y 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (4)



Una solución de P26 (material de la *Preparación P26*; 105 mg, 0,293 mmol), P4 (69,0 mg, 0,352 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (EDCI; 169 mg, 0,882 mmol), 1*H*-benzotriazol-1-ol (119 mg, 0,881 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,255 ml, 1,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. A cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) le siguió la separación de los dos diastereómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 de dióxido de carbono/[2-propanol que contenía 0,2 % de propan-2-amina]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 3 {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espriro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1}, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como 4 {2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espriro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2}.

3 - Rendimiento: 30 mg, 65 µmol, 22 %. LCMS *m/z* 464,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (7,86 [s] y 7,84 [s], total 1H), (6,65 [s] y 6,61 [s], total 1H), (4,39 [s] y 4,39 [s], total 3H), (4,04 [q, *J* = 7,0 Hz], 4,00 – 3,89 [m], 3,88 – 3,60 [m], 3,59 [s], y 3,53 [s], total 5H), (3,97 [s] y 3,96 [s], total 3H), (2,94 – 2,74 [m] y 2,67 – 2,59 [m], total 2H), (2,60 [s], 2,58 [s], y 2,55 [s], total 6H), (2,16 – 2,06 [m] y 2,06 – 1,71 [m], total 4H), (1,46 [d, *J* = 7,1 Hz] y 1,44 [d, *J* = 7,1 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 4,92 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: 2-propanol que contenía 0,2 % de propan-2-amina; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,00 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

4 - Rendimiento: 30 mg, 65 µmol, 22 %. LCMS *m/z* 464,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,85 (s, 1H), (6,62 [s] y 6,59 [s], total 1H), (4,40 [s] y 4,39 [s], total 3H), (4,04 [q, *J* = 7,1 Hz], 3,98 – 3,85 [m], 3,77 – 3,60 [m], 3,58 [d, componente de cuarteto AB, *J* = 10,6 Hz], y 3,55 – 3,48 [m], total 5H), (3,96 [s] y 3,91 [s], total 3H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), (2,59 [s], 2,57 [s], 2,56 [s], y 2,37 [s], total 6H), (2,21 – 2,09 [m], 2,08 – 2,01 [m], y 2,01 – 1,78 [m], total 4H), (1,47 [d, *J* = 6,9 Hz] y 1,42 [d, *J* = 7,0 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 5,05 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 3).

La asignación de los dos diastereómeros como 3 y 4 se llevó a cabo en función de la similitud de los espectros de ¹H RMN de este enantiómero que se eluyó en primer lugar (3) a la muestra de 3 de los *Ejemplos 3 y 4* anteriores. Se proporcionó sustento adicional al comparar el tiempo de retención cromatográfico de este lote de 3 con los productos de los *Ejemplos 3 y 4* anteriores:

Tiempo de retención de 3 de la *Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4*: 2,28 minutos

40 Tiempo de retención de 3 de los *Ejemplos 3 y 4*: 2,46 minutos

Tiempo de retención de 4 de los *Ejemplos 3 y 4*: 2,91 minutos

45 Estos análisis se realizaron mediante el uso del mismo procedimiento analítico: [Columna: Chiral Technologies Chiraldak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 65:35 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,5 % de hidróxido

de amonio]; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

La actividad biológica (K_i) de los ejemplos respectivos de estos dos experimentos también fue consistente con las asignaciones dadas (datos de lotes individuales resumidos en la Tabla 2):

Ejemplo 3 de los Ejemplos 3 y 4: 0,36 nM

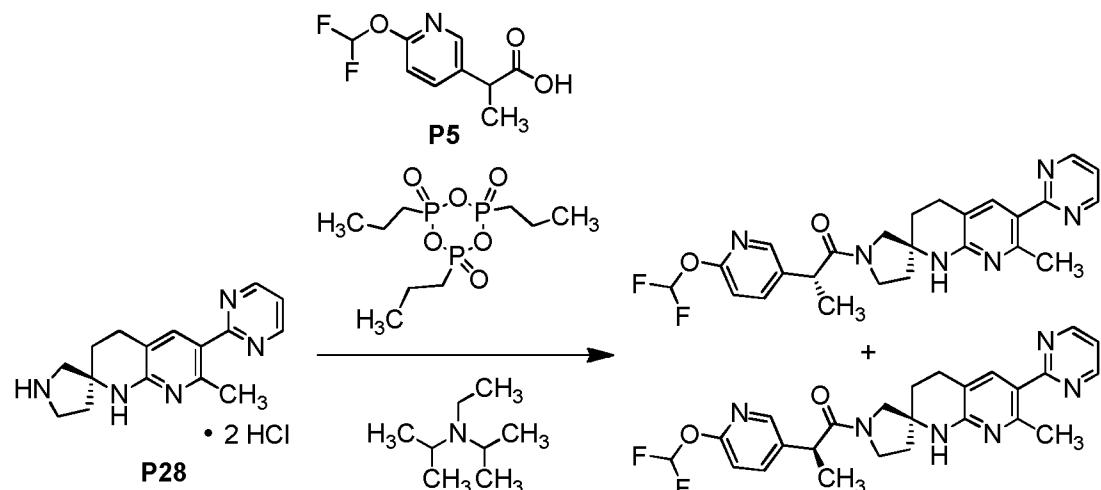
Ejemplo 3 de la Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4: 1,2 nM

Ejemplo 4 de los Ejemplos 3 y 4: 25 nM

Ejemplo 4 de la Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4: 34 nM

Ejemplos 5 y 6

2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (5) y 2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (6)



Una mezcla de P28 (50 mg, 0,14 mmol), P5 (30,6 mg, 0,141 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y 2,4,6-tríodo de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfano (solución al 50 % en acetato de etilo; 0,25 ml, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (30 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) se obtuvo una mezcla de 5 y 6; estos diastereómeros se separaron mediante HPLC de fase inversa (columna: Chiral Technologies Chiralpak IE; 50 x 250 mm; 10 µm; fase móvil: 95:5 etanol/acetonitrilo; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 5 {2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1} y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar se designó como 6 {2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2}; ambos se aislaron como sólidos.

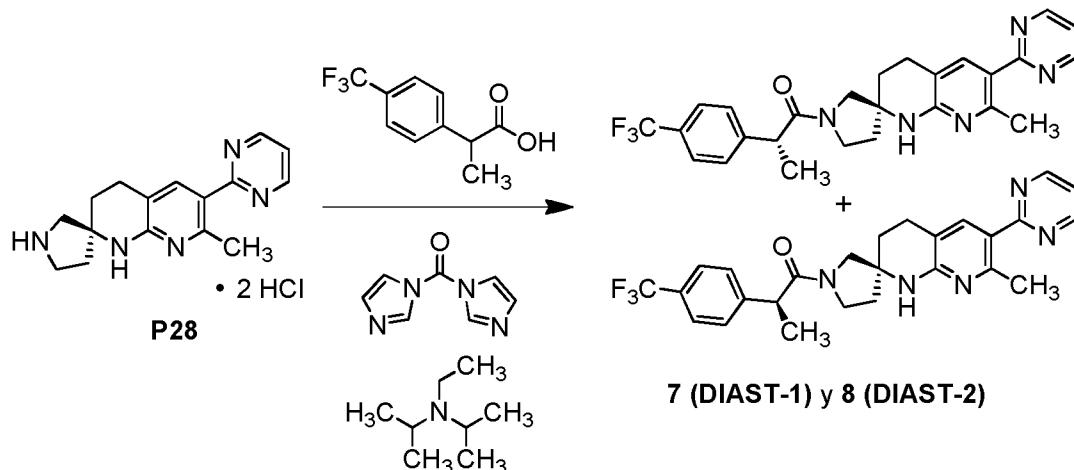
5 - Rendimiento: 10 mg, 21 µmol, 15 %. LCMS *m/z* 481,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (8,82 [d, *J* = 4,9 Hz] y 8,81 [d, *J* = 4,9 Hz], total 2H), (8,19 [d, *J* = 2,5 Hz] y 8,12 [d, *J* = 2,5 Hz], total 1H), 7,88 – 7,76 [m, 2H], (7,52 [t, *J*_{HF} = 73,2 Hz] y 7,43 [t, *J*_{HF} = 73,1 Hz], total 1H), (7,31 [t, *J* = 4,9 Hz] y 7,31 [t, *J* = 4,9 Hz], total 1H), (6,96 [d, *J* = 8,5 Hz] y 6,89 [d, *J* = 8,5 Hz], total 1H), (4,07 [q, *J* = 6,9 Hz], 4,03 – 3,91 [m], 3,74 – 3,63 [m], 3,60 [d, componente de cuarteto AB, *J* = 12,1 Hz], 3,58 – 3,51 [m], 3,44 [d, *J* = 12,4 Hz] y 3,40 [d, *J* = 10,6 Hz], total 5H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), (2,58 [s] y 2,54 [s], total 3H), (2,22 – 2,10 [m], 2,08 – 1,93 [m] y 1,93 – 1,77 [m], total 4H), (1,46 [d, *J* = 6,9 Hz] y 1,42 [d, *J* = 6,9 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 7,12 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralpak AY-H; 4,6 x 250 mm; fase móvil: 95:5:0,1 de etanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 0,6 ml/minuto).

6 - Rendimiento: 9,8 mg, 20 µmol, 14 %. LCMS *m/z* 481,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ (8,81 [d, *J* = 4,9 Hz] y 8,80 [d, *J* = 4,9 Hz], total 2H), (8,21 [d, *J* = 2,5 Hz] y 8,16 [d, *J* = 2,5 Hz], total 1H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), (7,54 [t, *J*_{HF} = 73,2 Hz] y 7,53 [t, *J*_{HF} = 73,2 Hz], total 1H), (7,31 [t, *J* = 4,9 Hz] y 7,30 [t, *J* = 4,9 Hz], total 1H), (6,98 [d, *J* = 8,5

5 Hz] y 6,96 [d, $J = 8,5$ Hz], total 1H), (4,08 [q, $J = 6,9$ Hz] y 4,00 [q, $J = 6,9$ Hz], total 1H), (3,95 – 3,87 [m], 3,78 – 3,54 [m], 3,51 [cuarteto AB, $J_{AB} = 12,3$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 33,2$ Hz], y 3,39 [d, $J = 10,7$ Hz], total 4H), (2,94 – 2,71 [m] y 2,62 – 2,49 [m], total 2H), (2,57 [s] y 2,54 [s], total 3H), (2,16 – 2,04 [m] y 2,02 – 1,84 [m], total 3H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), (1,45 [d, $J = 7,0$ Hz] y 1,42 [d, $J = 7,0$ Hz], total 3H). Tiempo de retención: 10,66 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 5).

Ejemplos 7 y 8

10 1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1-ona, DIAST-1 (7) y 1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1-ona, DIAST-2 (8)



15 15 Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (240 mg, 1,48 mmol) en porciones a una solución de ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (323 mg, 1,48 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Despues de mezclar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos, se agregó una mezcla de P28 (500 mg, 1,41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,504 ml, 2,89 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil 85:15 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,2 % {amoníaco 7 M en metanol}]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 7 {1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1-ona, DIAST-1} y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar se designó como 8 {1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propano-1-ona, DIAST-2}; ambos se aislaron como sólidos.

20 20 30 30 35 35 40 40

25 25 30 30 35 35 40 40

30 30 35 35 40 40

35 35 40 40

40 40

45 45

50 50

55 55

60 60

65 65

70 70

75 75

80 80

85 85

90 90

95 95

100 100

105 105

110 110

115 115

120 120

125 125

130 130

135 135

140 140

145 145

150 150

155 155

160 160

165 165

170 170

175 175

180 180

185 185

190 190

195 195

200 200

205 205

210 210

215 215

220 220

225 225

230 230

235 235

240 240

245 245

250 250

255 255

260 260

265 265

270 270

275 275

280 280

285 285

290 290

295 295

300 300

305 305

310 310

315 315

320 320

325 325

330 330

335 335

340 340

345 345

350 350

355 355

360 360

365 365

370 370

375 375

380 380

385 385

390 390

395 395

400 400

405 405

410 410

415 415

420 420

425 425

430 430

435 435

440 440

445 445

450 450

455 455

460 460

465 465

470 470

475 475

480 480

485 485

490 490

495 495

500 500

505 505

510 510

515 515

520 520

525 525

530 530

535 535

540 540

545 545

550 550

555 555

560 560

565 565

570 570

575 575

580 580

585 585

590 590

595 595

600 600

605 605

610 610

615 615

620 620

625 625

630 630

635 635

640 640

645 645

650 650

655 655

660 660

665 665

670 670

675 675

680 680

685 685

690 690

695 695

700 700

705 705

710 710

715 715

720 720

725 725

730 730

735 735

740 740

745 745

750 750

755 755

760 760

765 765

770 770

775 775

780 780

785 785

790 790

795 795

800 800

805 805

810 810

815 815

820 820

825 825

830 830

835 835

840 840

845 845

850 850

855 855

860 860

865 865

870 870

875 875

880 880

885 885

890 890

895 895

900 900

905 905

910 910

915 915

920 920

925 925

930 930

935 935

940 940

945 945

950 950

955 955

960 960

965 965

970 970

975 975

980 980

985 985

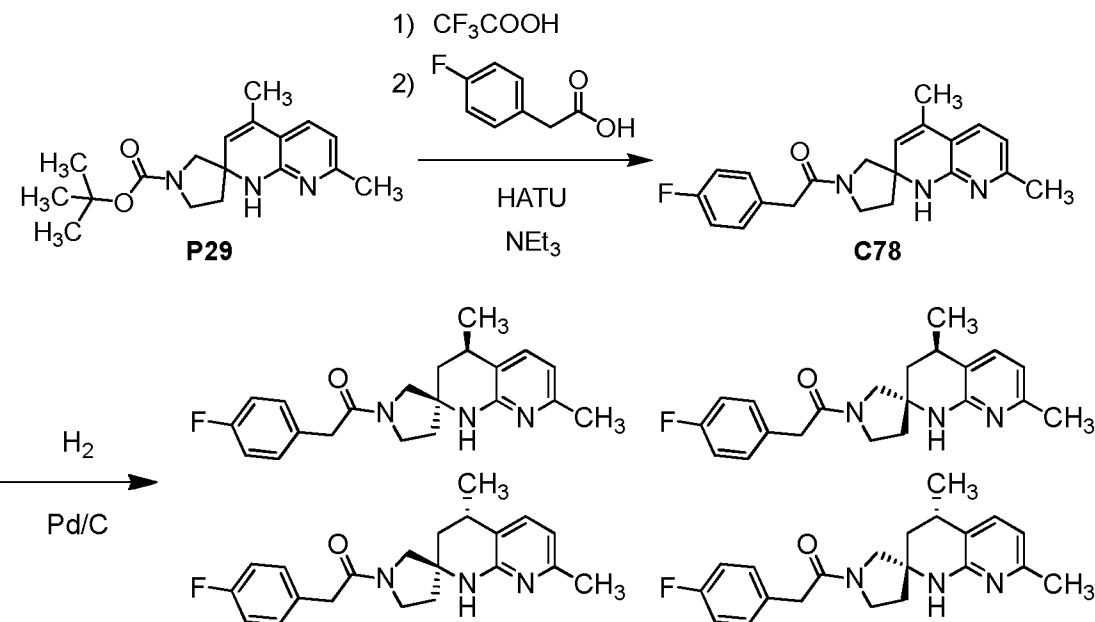
990 990

995 995

1000 1000

Ejemplos 9, 10, 11 y 12

5 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1 (9), 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-2 (10), 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-3 (11) y 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-4 (12)



10 **9 (DIAST-1), 10 (DIAST-2), 11 (DIAST-3), y 12 (DIAST-4)**

Etapa 1. Síntesis de 1-(4,7-dimetil-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona (C78).

15 Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de P29 (30 mg, 95 µmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar los volátiles mediante concentración al vacío, el residuo se coevaporó dos veces con acetato de etilo y heptano, y luego se disolvió en diclorometano (5 ml). A esta solución se le agregaron trietilamina (13,3 µl, 95,4 µmol), ácido (4-fluorofenil)acético (14,7 mg, 95,4 µmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU; 36,2 mg, 95,2 µmol). Despues de mezclar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se la concentró al vacío y se la purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), de lo que se obtuvo C78 como un polvo blancuzco. Rendimiento: 34 mg, cuantitativo. LCMS *m/z* 352,2 [M+H]⁺.

20 *Etapa 2. Síntesis de 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1 (9), 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-2 (10), 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-3 (11) y 1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-4 (12).*

25 Una solución de C78 (22 mg, 63 µmol) en metanol (3 ml) se trató con paladio sobre carbón (10 %; 5 mg) y se hidrogenó durante la noche a 50 psi. La mezcla de reacción luego se filtró, se concentró al vacío y se sometió a chromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; gradiente: 3 % a 5 % de B; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar) para separar los cuatro diastereómeros. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 9 {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1}, el que se eluyó en segundo lugar como 10 {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-2}, el que se eluyó en tercer lugar como 11 {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-3} y el que se eluyó en cuarto lugar como 12 {1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-4}.

30 35 40 9 - Rendimiento: 1,2 mg, 3,4 µmol, 5 %. LCMS *m/z* 354,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,31 – 7,21 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,5 Hz) y 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz), total 1H], (3,77 – 3,52 [m] y 3,44 [d, componente de cuarteto AB, *J* = 12,1 Hz], total 4H), (3,62 [s] y 3,39 [s], total 2H), (2,90 – 2,77 [m] y 2,61 – 2,48 [m], total 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), (1,33 [d, *J* = 6,7 Hz] y 1,28 [d, *J* = 6,7 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 2,77 minutos

(condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: 85:15 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio]; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

5 10 - Rendimiento: 1,3 mg, 3,7 μ mol, 6 %. LCMS m/z 354,3 [M+H] $^+$. 1 H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,30 – 7,19 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,06 – 6,98 (m, 2H), (6,48 [d, J = 7,4 Hz] y 6,47 [d, J = 7,4 Hz], total 1H), (3,75 – 3,55 [m] y 3,50 – 3,40 [m], total 6H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), (2,13 – 1,79 [m] y 1,74 – 1,66 [m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua], total 4H), 1,36 – 1,30 (m, 3H). Tiempo de retención: 2,92 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 9).

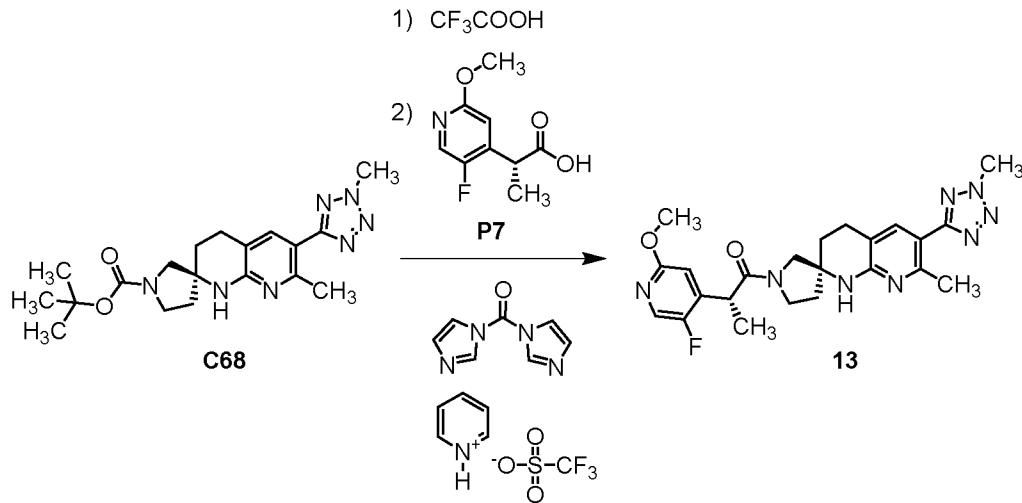
10 11 - Rendimiento: 1,3 mg, 3,7 μ mol, 6 %. LCMS m/z 354,3 [M+H] $^+$. 1 H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,29 – 7,21 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), (6,48 [d, J = 7,5 Hz] y 6,47 [d, J = 7,5 Hz], total 1H), (3,74 – 3,52 [m] y 3,45 [d, componente de cuarteto AB, J = 12,0 Hz], total 4H), (3,62 [s] y 3,39 [s], total 2H), (2,90 – 2,78 [m] y 2,61 – 2,49 [m], total 1H), (2,33 [s] y 2,32 [s], total 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), (1,32 [d, J = 6,7 Hz] y 1,28 [d, J = 6,7 Hz], total 3H). Tiempo de retención: 3,48 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 9).

15 12 - Rendimiento: 2,1 mg, 5,9 μ mol, 9 %. LCMS m/z 354,3 [M+H] $^+$. 1 H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,29 – 7,20 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,06 – 6,98 (m, 2H), (6,48 [d, J = 7,4 Hz] y 6,46 [d, J = 7,4 Hz], total 1H), (3,74 – 3,55 [m] y 3,50 – 3,40 [m], total 6H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), (2,12 – 1,78 [m] y 1,74 – 1,66 [m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua], total 4H), 1,36 – 1,30 (m, 3H). Tiempo de retención: 4,14 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 9).

20 Mediante la comparación de los datos de 1 H RMN, 9 y 11 son enantiómeros del otro. De manera similar, 10 y 12 comprenden un par de enantiómeros.

Ejemplo 13

30 $(2R)$ -2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (13) 1) CF_3COOH



35 Una solución de C68 (280 mg, 0,726 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se concentró al vacío y se evaporó dos veces a partir de acetato de etilo, de lo que se obtuvo el sustrato desprotegido como un aceite marrón oscuro (200 mg); una porción de este material se usó en el acoplamiento posterior.

40 A una solución de P7 (36,4 mg, 0,183 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le agregó trifluorometansulfonato de piridinio (88,0 mg, 0,384 mmol), seguido de 1,1'-carbonildiimidazol (31,1 mg, 0,192 mmol). Despues de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, se agregó una porción del material desprotegido de antes (73 mg, \leq 0,18 mmol), como una solución en acetonitrilo (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se la dividió en diclorometano y una solución de cloruro de amonio acuoso diluido; la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), seguida de cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel IA, 21 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono/[0,5 % de hidróxido de amonio en metanol]; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar) se obtuvo $(2R)$ -2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-

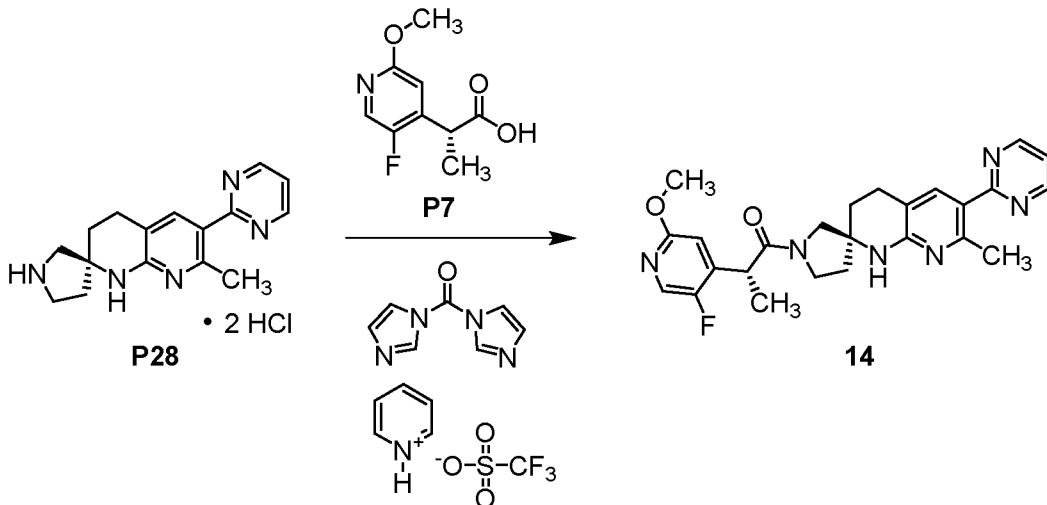
espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (13). Rendimiento: 13,6 mg, 29,1 μ mol, aproximadamente 16 %. LCMS m/z 489,3 [M+Na $^+$]. Tiempo de retención: 2,6 minutos (Condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldak IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: 65:35 de dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,5 % de hidróxido de amonio]; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

5

Ejemplo 14

(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (14)

10



Se agregó trifluorometansulfonato de piridinio (1,02 g, 4,45 mmol) a una solución de P7 (material de la Etapa 2 de la Preparación alternativa (N.º 1) de P7; 422 mg, 2,12 mmol) en acetonitrilo (10 ml). A la solución resultante se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (360 mg, 2,22 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, tras lo cual se agregó una solución de P28 (material de la Etapa 2 de la Preparación P28; 750 mg, 2,12 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en una porción. Despues de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales, se la diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se la extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 30 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (14) como un sólido blanco.

15

20

25

30

35

La estereoquímica absoluta indicada se asignó en función del análisis de la estructura de rayos X de un cristal único llevado a cabo en 14 derivado de la cristalización de este lote (ver lo siguiente).

Rendimiento: 670 mg, 1,45 mmol, 68 %. LCMS m/z 463,4 [M+H] $^+$. 1 H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ (8,81 [d, J = 4,9 Hz] y 8,80 [d, J = 4,9 Hz], total 2H), (7,99 [d, J = 1,6 Hz] y 7,98 [d, J = 1,7 Hz], total 1H), (7,84 [s] y 7,81 [s], total 1H), (7,30 [t, J = 4,9 Hz] y 7,29 [t, J = 4,9 Hz], total 1H), (6,78 [d, J = 4,9 Hz] y 6,73 [d, J = 4,9 Hz], total 1H), (4,27 [q, J = 6,9 Hz] y 4,19 [q, J = 6,9 Hz], total 1H), (3,93 – 3,83 [m] y 3,76 – 3,67 [m], total 1H), (3,88 [s] y 3,88 [s], total 3H), (3,67 – 3,57 [m], 3,53 [cuarteto AB, J_{AB} = 12,3 Hz, ΔV_{AB} = 34,7 Hz], y 3,39 [d, componente de cuarteto AB, J = 10,6 Hz], total 3H), (2,94 – 2,72 [m] y 2,63 – 2,54 [m], total 2H), (2,57 [s] y 2,55 [s], total 3H), 2,15 – 1,83 (m, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), (1,45 [d, J = 6,8 Hz] y 1,43 [d, J = 6,8 Hz], total 3H).

35

De la recristalización a partir de una mezcla 3:2 de acetato de etilo y heptano se obtuvo material con un exceso diastereomérico de 99,1 %; de una recristalización adicional a partir de acetonitrilo se obtuvo el cristal único que se usó para determinación estructural de rayos X.

40

Determinación estructural de 14 mediante rayos X de cristal único

Análisis de rayos X de cristal único

45

Se llevó a cabo la recolección de datos en un difractómetro Bruker D8 Quest a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en escaneos omega y escaneos phi.

La estructura se resolvió mediante separación de fases intrínseca con el paquete de software SHELX en el grupo de clase triclinica P1. A continuación, la estructura se refinó mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz

completa. Todos los átomos que no son de hidrógeno se encontraron y se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

5 Los átomos de hidrógeno ubicados en nitrógeno se descubrieron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se permitió su unión a los átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

10 El análisis de la estructura absoluta mediante los procedimientos de probabilidad (Hooft, 2008) se llevó a cabo con PLATON (Spek). Los resultados indican que la estructura absoluta fue correctamente asignada. El procedimiento calcula que la probabilidad de que la estructura sea correctamente asignada es de 100 %. El parámetro de Hooft se informa como 0,05 con una esd (desviación estándar estimada) de (10) y el parámetro de Parson se informa como 0,04 con una esd de (10).

15 El índice R final fue de 4,5 %. Una Fourier final de diferencia no reveló densidad de electrones ausentes o mal ubicados.

20 La información pertinente sobre el cristal, la recolección de datos y el refinamiento se resume en la Tabla A. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y los parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas B - D.

Software y referencias

25 SHELXTL, versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13.

30 MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard y H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341.

35 R. W. W. Hooft, L. H. Straver y A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103.

35 H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

Tabla A. Datos y refinamiento de estructura de cristales para 14.

40	Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O ₂
	Peso de la fórmula	462,52
	Temperatura	296(2) K
	Longitud de onda	1,54178 Å
	Sistema de cristal	Tricíclico
45	Grupo espacial	P1
	Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10,4754(9)$ Å $\alpha = 81,768(5)^\circ$
	$b = 10,5355(8)$ Å	$\beta = 80,815(5)^\circ$
	$c = 11,0180(8)$ Å	$\gamma = 78,772(5)^\circ$
	Volumen	1169,50(16) Å ³
50	Z	2
	Densidad (calculada)	1,313 Mg/m ³
	Coeficiente de absorción	0,754 mm ⁻¹
	$F(000)$	488
	Tamaño del cristal	0,240 x 0,120 x 0,060 mm ³
55	Rango zeta para recolección de datos	4,092 a 72,270°
	Rangos de índice	-12≤ h ≤12, -12≤ k ≤12, -12≤ l ≤13
	Reflexiones recolectadas	21430
	Reflexiones independientes	7296 [$R_{int} = 0,0428$]
	Estado completo hasta zeta = 67,679°	98,0 %
60	Corrección de absorción	Empírica
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
	Datos / limitaciones / parámetros	7296 / 5 / 625
	Bondad de ajuste en F^2	1,062
	Índices R finales [/ $>2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0446$, $wR_2 = 0,1114$
65	Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0,0527$, $wR_2 = 0,1168$
	Parámetro de estructura absoluta	0,04(10)

ES 2 994 968 T3

Coeficiente de extinción

n/a

Mayor diferencia entre el pico y el orificio

0,148 y -0,173 e.Å⁻³

5 Tabla B. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 14. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij} .

		x	y	z	U(eq)
10	F(1)	1604(4)	1726(3)	11110(2)	102(1)
	F(2)	8860(3)	8452(2)	3037(2)	76(1)
	N(1)	512(3)	5134(3)	10290(3)	59(1)
	N(2)	4192(3)	1871(3)	7816(3)	53(1)
	N(3)	6543(3)	-105(3)	8407(3)	55(1)
15	N(4)	6740(3)	-2336(3)	8819(3)	48(1)
	N(5)	6228(3)	-4410(3)	12960(3)	63(1)
	N(6)	7450(4)	-5741(3)	11457(3)	62(1)
	N(7)	9543(3)	4968(3)	3636(3)	57(1)
	N(8)	6107(3)	8985(3)	5156(3)	56(1)
20	N(9)	3735(4)	8607(3)	7003(3)	61(1)
	N(10)	3426(3)	8380(3)	9139(3)	54(1)
	N(11)	3989(4)	4172(4)	11438(4)	76(1)
	N(12)	2709(4)	5861(4)	12541(3)	70(1)
	O(1)	344(3)	6324(3)	8383(3)	70(1)
25	O(2)	2839(3)	2132(4)	6383(3)	81(1)
	O(3)	9449(4)	3639(3)	5483(3)	82(1)
	O(4)	7448(3)	10447(3)	4814(3)	85(1)
	C(1)	842(4)	3963(5)	10940(4)	66(1)
	C(2)	644(4)	5155(4)	9077(4)	51(1)
30	C(3)	64(5)	7451(5)	9037(5)	74(1)
	C(4)	1064(4)	4063(4)	8461(3)	52(1)
	C(5)	1407(3)	2868(4)	9118(3)	50(1)
	C(6)	1267(4)	2874(4)	10393(4)	62(1)
	C(7)	1906(4)	1639(4)	8491(4)	56(1)
35	C(8)	788(5)	1213(5)	7997(5)	81(1)
	C(9)	3017(4)	1889(4)	7485(3)	55(1)
	C(10)	5293(4)	2231(4)	6912(3)	58(1)
	C(11)	6370(4)	2208(4)	7686(4)	62(1)
	C(12)	6095(4)	1192(4)	8798(3)	51(1)
40	C(13)	4592(4)	1495(4)	9059(3)	52(1)
	C(14)	6749(4)	1266(4)	9916(4)	59(1)
	C(15)	6407(4)	229(4)	10968(4)	58(1)
	C(16)	6549(4)	-1081(4)	10530(3)	47(1)
	C(17)	6599(3)	-1203(3)	9270(3)	44(1)
45	C(18)	6838(3)	-3450(4)	9603(3)	47(1)
	C(19)	6987(4)	-4662(4)	8990(4)	56(1)
	C(20)	6765(3)	-3431(4)	10887(3)	48(1)
	C(21)	6620(4)	-2218(4)	11313(3)	49(1)
	C(22)	6822(4)	-4606(4)	11815(4)	51(1)
50	C(23)	6289(5)	-5453(5)	13800(4)	74(1)
	C(24)	6886(5)	-6666(5)	13529(5)	75(1)
	C(25)	7472(5)	-6771(4)	12345(5)	73(1)
	C(26)	9380(4)	6193(4)	3058(4)	59(1)
	C(27)	9307(4)	4845(4)	4857(4)	55(1)
55	C(28)	9954(6)	2552(5)	4795(5)	82(1)
	C(29)	8910(4)	5881(4)	5552(4)	56(1)
	C(30)	8736(4)	7139(4)	4967(3)	49(1)
	C(31)	9001(4)	7242(4)	3682(3)	51(1)
	C(32)	8359(4)	8302(4)	5681(4)	55(1)
60	C(33)	9570(5)	8903(5)	5735(5)	82(1)
	C(34)	7282(4)	9328(4)	5168(4)	58(1)
	C(35)	5713(4)	7727(4)	5626(4)	55(1)
	C(36)	4211(4)	8059(4)	5835(4)	56(1)
	C(37)	3937(5)	9134(5)	4753(4)	74(1)
65	C(38)	5056(5)	9880(4)	4592(4)	68(1)
	C(39)	3572(4)	6886(5)	5838(4)	67(1)

ES 2 994 968 T3

	C(40)	3919(4)	5864(4)	6906(4)	63(1)
	C(41)	3725(4)	6453(4)	8106(4)	53(1)
	C(42)	3640(4)	7792(4)	8108(4)	51(1)
	C(43)	3317(4)	7643(4)	10249(4)	54(1)
5	C(44)	3093(5)	8399(5)	11340(4)	74(1)
	C(45)	3437(4)	6291(4)	10338(4)	54(1)
	C(46)	3632(4)	5729(4)	9238(4)	54(1)
	C(47)	3377(4)	5399(4)	11518(4)	58(1)
10	C(48)	3918(6)	3351(6)	12474(6)	91(2)
	C(49)	3250(6)	3723(6)	13569(5)	88(2)
	C(50)	2662(5)	4994(6)	13564(5)	79(1)

15 Tabla C. Longitudes [Å] y ángulos [°] de enlace para 14.

	F(1)-C(6)	1,364(5)
	F(2)-C(31)	1,361(4)
	N(1)-C(2)	1,319(5)
20	N(1)-C(1)	1,348(5)
	N(2)-C(9)	1,335(5)
	N(2)-C(10)	1,471(5)
	N(2)-C(13)	1,473(5)
	N(3)-C(17)	1,387(5)
25	N(3)-C(12)	1,458(5)
	N(3)-H(3X)	0,97(2)
	N(4)-C(17)	1,331(5)
	N(4)-C(18)	1,351(4)
	N(5)-C(23)	1,330(5)
30	N(5)-C(22)	1,340(5)
	N(6)-C(22)	1,328(5)
	N(6)-C(25)	1,353(5)
	N(7)-C(27)	1,321(5)
	N(7)-C(26)	1,347(5)
35	N(8)-C(34)	1,352(5)
	N(8)-C(38)	1,461(5)
	N(8)-C(35)	1,464(5)
	N(9)-C(42)	1,387(5)
	N(9)-C(36)	1,461(5)
40	N(9)-H(9X)	0,95(2)
	N(10)-C(42)	1,338(5)
	N(10)-C(43)	1,353(5)
	N(11)-C(48)	1,331(6)
	N(11)-C(47)	1,335(6)
45	N(12)-C(47)	1,331(6)
	N(12)-C(50)	1,346(6)
	O(1)-C(2)	1,362(5)
	O(1)-C(3)	1,435(5)
	O(2)-C(9)	1,241(5)
50	O(3)-C(27)	1,349(5)
	O(3)-C(28)	1,432(6)
	O(4)-C(34)	1,224(5)
	C(1)-C(6)	1,339(6)
	C(1)-H(1)	0,9300
55	C(2)-C(4)	1,382(5)
	C(3)-H(3A)	0,9600
	C(3)-H(3B)	0,9600
	C(3)-H(3C)	0,9600
	C(4)-C(5)	1,373(5)
60	C(4)-H(4)	0,9300
	C(5)-C(6)	1,390(5)
	C(5)-C(7)	1,518(6)
	C(7)-C(9)	1,509(6)
	C(7)-C(8)	1,532(6)
65	C(7)-H(7)	0,9800
	C(8)-H(8A)	0,9600

ES 2 994 968 T3

	C(8)-H(8B)	0,9600
	C(8)-H(8C)	0,9600
	C(10)-C(11)	1,514(6)
	C(10)-H(10A)	0,9700
5	C(10)-H(10B)	0,9700
	C(11)-C(12)	1,536(5)
	C(11)-H(11A)	0,9700
	C(11)-H(11B)	0,9700
	C(12)-C(14)	1,520(5)
10	C(12)-C(13)	1,533(5)
	C(13)-H(13A)	0,9700
	C(13)-H(13B)	0,9700
	C(14)-C(15)	1,524(6)
	C(14)-H(14A)	0,9700
15	C(14)-H(14B)	0,9700
	C(15)-C(16)	1,498(5)
	C(15)-H(15A)	0,9700
	C(15)-H(15B)	0,9700
	C(16)-C(21)	1,370(5)
20	C(16)-C(17)	1,404(5)
	C(18)-C(20)	1,407(5)
	C(18)-C(19)	1,498(5)
	C(19)-H(19A)	0,9600
	C(19)-H(19B)	0,9600
25	C(19)-H(19C)	0,9600
	C(20)-C(21)	1,397(5)
	C(20)-C(22)	1,487(5)
	C(21)-H(21)	0,9300
	C(23)-C(24)	1,361(7)
30	C(23)-H(23)	0,9300
	C(24)-C(25)	1,360(7)
	C(24)-H(24)	0,9300
	C(25)-H(25)	0,9300
	C(26)-C(31)	1,345(5)
35	C(26)-H(26)	0,9300
	C(27)-C(29)	1,382(6)
	C(28)-H(28A)	0,9600
	C(28)-H(28B)	0,9600
	C(28)-H(28C)	0,9600
40	C(29)-C(30)	1,380(5)
	C(29)-H(29)	0,9300
	C(30)-C(31)	1,392(5)
	C(30)-C(32)	1,505(5)
	C(32)-C(34)	1,521(6)
45	C(32)-C(33)	1,536(6)
	C(32)-H(32)	0,9800
	C(33)-H(33A)	0,9600
	C(33)-H(33B)	0,9600
	C(33)-H(33C)	0,9600
50	C(35)-C(36)	1,531(6)
	C(35)-H(35A)	0,9700
	C(35)-H(35B)	0,9700
	C(36)-C(39)	1,514(6)
	C(36)-C(37)	1,543(6)
55	C(37)-C(38)	1,508(7)
	C(37)-H(37A)	0,9700
	C(37)-H(37B)	0,9700
	C(38)-H(38A)	0,9700
	C(38)-H(38B)	0,9700
60	C(39)-C(40)	1,516(6)
	C(39)-H(39A)	0,9700
	C(39)-H(39B)	0,9700
	C(40)-C(41)	1,507(6)
	C(40)-H(40A)	0,9700
65	C(40)-H(40B)	0,9700
	C(41)-C(46)	1,365(5)

ES 2 994 968 T3

	C(41)-C(42)	1,397(5)
	C(43)-C(45)	1,396(6)
	C(43)-C(44)	1,499(6)
	C(44)-H(44A)	0,9600
5	C(44)-H(44B)	0,9600
	C(44)-H(44C)	0,9600
	C(45)-C(46)	1,393(6)
	C(45)-C(47)	1,491(6)
	C(46)-H(46)	0,9300
10	C(48)-C(49)	1,363(8)
	C(48)-H(48)	0,9300
	C(49)-C(50)	1,360(8)
	C(49)-H(49)	0,9300
	C(50)-H(50)	0,9300
15	C(2)-N(1)-C(1)	116,3(4)
	C(9)-N(2)-C(10)	121,6(3)
	C(9)-N(2)-C(13)	127,5(3)
	C(10)-N(2)-C(13)	110,9(3)
	C(17)-N(3)-C(12)	120,6(3)
20	C(17)-N(3)-H(3X)	111(3)
	C(12)-N(3)-H(3X)	122(3)
	C(17)-N(4)-C(18)	119,2(3)
	C(23)-N(5)-C(22)	116,2(4)
	C(22)-N(6)-C(25)	115,6(4)
25	C(27)-N(7)-C(26)	116,4(3)
	C(34)-N(8)-C(38)	121,4(3)
	C(34)-N(8)-C(35)	127,4(3)
	C(38)-N(8)-C(35)	111,1(4)
	C(42)-N(9)-C(36)	120,1(3)
30	C(42)-N(9)-H(9X)	115(3)
	C(36)-N(9)-H(9X)	120(3)
	C(42)-N(10)-C(43)	118,8(3)
	C(48)-N(11)-C(47)	116,7(5)
	C(47)-N(12)-C(50)	115,7(4)
35	C(2)-O(1)-C(3)	116,0(3)
	C(27)-O(3)-C(28)	118,2(3)
	C(6)-C(1)-N(1)	122,2(4)
	C(6)-C(1)-H(1)	118,9
	N(1)-C(1)-H(1)	118,9
40	N(1)-C(2)-O(1)	118,2(4)
	N(1)-C(2)-C(4)	124,2(4)
	O(1)-C(2)-C(4)	117,6(3)
	O(1)-C(3)-H(3A)	109,5
	O(1)-C(3)-H(3B)	109,5
45	H(3A)-C(3)-H(3B)	109,5
	O(1)-C(3)-H(3C)	109,5
	H(3A)-C(3)-H(3C)	109,5
	H(3B)-C(3)-H(3C)	109,5
	C(5)-C(4)-C(2)	119,7(4)
50	C(5)-C(4)-H(4)	120,1
	C(2)-C(4)-H(4)	120,1
	C(4)-C(5)-C(6)	115,0(4)
	C(4)-C(5)-C(7)	122,2(3)
	C(6)-C(5)-C(7)	122,8(4)
55	C(1)-C(6)-F(1)	118,9(4)
	C(1)-C(6)-C(5)	122,6(4)
	F(1)-C(6)-C(5)	118,5(4)
	C(9)-C(7)-C(5)	108,5(3)
	C(9)-C(7)-C(8)	112,5(4)
60	C(5)-C(7)-C(8)	110,7(3)
	C(9)-C(7)-H(7)	108,4
	C(5)-C(7)-H(7)	108,4
	C(8)-C(7)-H(7)	108,4
	C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
65	C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
	H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5

	C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
	H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
	H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
	O(2)-C(9)-N(2)	120,8(4)
5	O(2)-C(9)-C(7)	121,1(4)
	N(2)-C(9)-C(7)	118,1(3)
	N(2)-C(10)-C(11)	104,2(3)
	N(2)-C(10)-H(10A)	110,9
	C(11)-C(10)-H(10A)	110,9
10	N(2)-C(10)-H(10B)	110,9
	C(11)-C(10)-H(10B)	110,9
	H(10A)-C(10)-H(10B)	108,9
	C(10)-C(11)-C(12)	103,9(3)
	C(10)-C(11)-H(11A)	111,0
15	C(12)-C(11)-H(11A)	111,0
	C(10)-C(11)-H(11B)	111,0
	C(12)-C(11)-H(11B)	111,0
	H(11A)-C(11)-H(11B)	109,0
	N(3)-C(12)-C(14)	108,2(3)
20	N(3)-C(12)-C(13)	110,9(3)
	C(14)-C(12)-C(13)	112,7(3)
	N(3)-C(12)-C(11)	108,7(3)
	C(14)-C(12)-C(11)	114,9(3)
	C(13)-C(12)-C(11)	101,4(3)
25	N(2)-C(13)-C(12)	103,4(3)
	N(2)-C(13)-H(13A)	111,1
	C(12)-C(13)-H(13A)	111,1
	N(2)-C(13)-H(13B)	111,1
	C(12)-C(13)-H(13B)	111,1
30	H(13A)-C(13)-H(13B)	109,1
	C(12)-C(14)-C(15)	110,8(3)
	C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
	C(15)-C(14)-H(14A)	109,5
	C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
35	C(15)-C(14)-H(14B)	109,5
	H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1
	C(16)-C(15)-C(14)	112,2(3)
	C(16)-C(15)-H(15A)	109,2
	C(14)-C(15)-H(15A)	109,2
40	C(16)-C(15)-H(15B)	109,2
	C(14)-C(15)-H(15B)	109,2
	H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
	C(21)-C(16)-C(17)	115,9(3)
	C(21)-C(16)-C(15)	123,1(3)
45	C(17)-C(16)-C(15)	121,0(3)
	N(4)-C(17)-N(3)	115,9(3)
	N(4)-C(17)-C(16)	124,0(3)
	N(3)-C(17)-C(16)	120,0(3)
	N(4)-C(18)-C(20)	121,2(3)
50	N(4)-C(18)-C(19)	114,4(3)
	C(20)-C(18)-C(19)	124,3(3)
	C(18)-C(19)-H(19A)	109,5
	C(18)-C(19)-H(19B)	109,5
	H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
55	C(18)-C(19)-H(19C)	109,5
	H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5
	H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
	C(21)-C(20)-C(18)	117,3(3)
	C(21)-C(20)-C(22)	118,0(3)
60	C(18)-C(20)-C(22)	124,7(3)
	C(16)-C(21)-C(20)	122,3(3)
	C(16)-C(21)-H(21)	118,9
	C(20)-C(21)-H(21)	118,9
	N(6)-C(22)-N(5)	125,7(4)
65	N(6)-C(22)-C(20)	118,4(3)
	N(5)-C(22)-C(20)	115,8(3)

	N(5)-C(23)-C(24)	123,0(5)
	N(5)-C(23)-H(23)	118,5
	C(24)-C(23)-H(23)	118,5
	C(23)-C(24)-C(25)	116,7(4)
5	C(23)-C(24)-H(24)	121,6
	C(25)-C(24)-H(24)	121,6
	N(6)-C(25)-C(24)	122,7(4)
	N(6)-C(25)-H(25)	118,6
	C(24)-C(25)-H(25)	118,6
10	C(31)-C(26)-N(7)	122,3(3)
	C(31)-C(26)-H(26)	118,9
	N(7)-C(26)-H(26)	118,9
	N(7)-C(27)-O(3)	118,8(4)
	N(7)-C(27)-C(29)	124,2(4)
15	O(3)-C(27)-C(29)	117,0(3)
	O(3)-C(28)-H(28A)	109,5
	O(3)-C(28)-H(28B)	109,5
	H(28A)-C(28)-H(28B)	109,5
	O(3)-C(28)-H(28C)	109,5
20	H(28A)-C(28)-H(28C)	109,5
	H(28B)-C(28)-H(28C)	109,5
	C(30)-C(29)-C(27)	119,8(4)
	C(30)-C(29)-H(29)	120,1
	C(27)-C(29)-H(29)	120,1
25	C(29)-C(30)-C(31)	114,9(4)
	C(29)-C(30)-C(32)	121,9(3)
	C(31)-C(30)-C(32)	123,1(3)
	C(26)-C(31)-F(2)	119,1(3)
	C(26)-C(31)-C(30)	122,5(3)
30	F(2)-C(31)-C(30)	118,4(3)
	C(30)-C(32)-C(34)	112,9(3)
	C(30)-C(32)-C(33)	110,5(4)
	C(34)-C(32)-C(33)	110,5(4)
	C(30)-C(32)-H(32)	107,5
35	C(34)-C(32)-H(32)	107,5
	C(33)-C(32)-H(32)	107,5
	C(32)-C(33)-H(33A)	109,5
	C(32)-C(33)-H(33B)	109,5
	H(33A)-C(33)-H(33B)	109,5
40	C(32)-C(33)-H(33C)	109,5
	H(33A)-C(33)-H(33C)	109,5
	H(33B)-C(33)-H(33C)	109,5
	O(4)-C(34)-N(8)	120,4(4)
	O(4)-C(34)-C(32)	121,6(4)
45	N(8)-C(34)-C(32)	118,0(3)
	N(8)-C(35)-C(36)	103,4(3)
	N(8)-C(35)-H(35A)	111,1
	C(36)-C(35)-H(35A)	111,1
	N(8)-C(35)-H(35B)	111,1
50	C(36)-C(35)-H(35B)	111,1
	H(35A)-C(35)-H(35B)	109,0
	N(9)-C(36)-C(39)	108,3(3)
	N(9)-C(36)-C(35)	111,3(3)
	C(39)-C(36)-C(35)	112,5(3)
55	N(9)-C(36)-C(37)	109,0(3)
	C(39)-C(36)-C(37)	114,0(4)
	C(35)-C(36)-C(37)	101,5(3)
	C(38)-C(37)-C(36)	105,0(3)
	C(38)-C(37)-H(37A)	110,7
60	C(36)-C(37)-H(37A)	110,7
	C(38)-C(37)-H(37B)	110,7
	C(36)-C(37)-H(37B)	110,7
	H(37A)-C(37)-H(37B)	108,8
	N(8)-C(38)-C(37)	105,0(3)
65	N(8)-C(38)-H(38A)	110,7
	C(37)-C(38)-H(38A)	110,7

	N(8)-C(38)-H(38B)	110,7
	C(37)-C(38)-H(38B)	110,7
	H(38A)-C(38)-H(38B)	108,8
	C(36)-C(39)-C(40)	110,7(3)
5	C(36)-C(39)-H(39A)	109,5
	C(40)-C(39)-H(39A)	109,5
	C(36)-C(39)-H(39B)	109,5
	C(40)-C(39)-H(39B)	109,5
	H(39A)-C(39)-H(39B)	108,1
10	C(41)-C(40)-C(39)	111,5(4)
	C(41)-C(40)-H(40A)	109,3
	C(39)-C(40)-H(40A)	109,3
	C(41)-C(40)-H(40B)	109,3
	C(39)-C(40)-H(40B)	109,3
15	H(40A)-C(40)-H(40B)	108,0
	C(46)-C(41)-C(42)	116,2(4)
	C(46)-C(41)-C(40)	122,9(4)
	C(42)-C(41)-C(40)	120,8(4)
	N(10)-C(42)-N(9)	115,7(3)
20	N(10)-C(42)-C(41)	123,7(4)
	N(9)-C(42)-C(41)	120,5(3)
	N(10)-C(43)-C(45)	121,5(4)
	N(10)-C(43)-C(44)	114,3(3)
	C(45)-C(43)-C(44)	124,2(4)
25	C(43)-C(44)-H(44A)	109,5
	C(43)-C(44)-H(44B)	109,5
	H(44A)-C(44)-H(44B)	109,5
	C(43)-C(44)-H(44C)	109,5
	H(44A)-C(44)-H(44C)	109,5
30	H(44B)-C(44)-H(44C)	109,5
	C(46)-C(45)-C(43)	117,4(4)
	C(46)-C(45)-C(47)	117,4(4)
	C(43)-C(45)-C(47)	125,2(4)
	C(41)-C(46)-C(45)	122,2(4)
35	C(41)-C(46)-H(46)	118,9
	C(45)-C(46)-H(46)	118,9
	N(12)-C(47)-N(11)	125,4(4)
	N(12)-C(47)-C(45)	118,8(4)
	N(11)-C(47)-C(45)	115,7(4)
40	N(11)-C(48)-C(49)	122,5(5)
	N(11)-C(48)-H(48)	118,7
	C(49)-C(48)-H(48)	118,7
	C(50)-C(49)-C(48)	116,7(5)
	C(50)-C(49)-H(49)	121,7
45	C(48)-C(49)-H(49)	121,7
	N(12)-C(50)-C(49)	123,0(5)
	N(12)-C(50)-H(50)	118,5
	C(49)-C(50)-H(50)	118,5

50

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes.

55 Tabla D. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 14. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

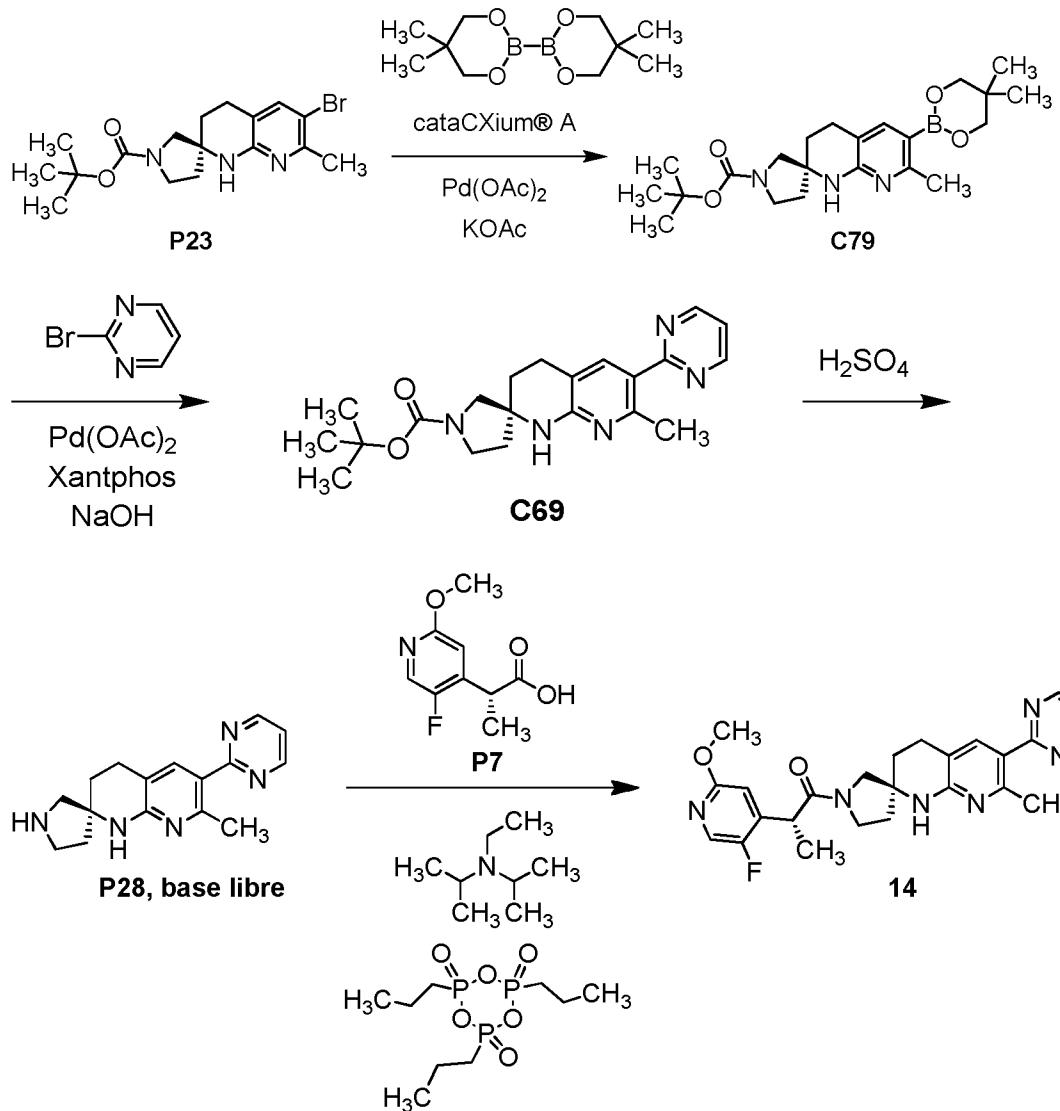
	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
60	F(1) 159(3)	72(2)	54(2)	5(1)	-6(2)	14(2)
	F(2) 108(2)	52(1)	56(1)	5(1)	-5(1)	3(1)
	N(1) 57(2)	61(2)	54(2)	-18(2)	1(2)	0(2)
	N(2) 60(2)	49(2)	40(2)	-1(1)	-1(1)	3(2)
	N(3) 70(2)	43(2)	43(2)	-2(1)	-3(2)	3(2)
	N(4) 49(2)	43(2)	48(2)	-6(1)	-6(1)	0(1)
65	N(5) 68(2)	52(2)	60(2)	5(2)	1(2)	-4(2)
	N(6) 71(2)	46(2)	66(2)	0(2)	-18(2)	-2(2)

	N(7)	61(2)	52(2)	54(2)	-14(2)	-5(2)	4(2)
	N(8)	69(2)	40(2)	51(2)	3(1)	-3(2)	3(2)
	N(9)	74(2)	44(2)	58(2)	-11(2)	0(2)	0(2)
	N(10)	56(2)	46(2)	57(2)	-11(2)	3(1)	-6(2)
5	N(11)	80(3)	60(2)	82(3)	11(2)	-18(2)	-5(2)
	N(12)	68(2)	78(3)	65(2)	2(2)	-5(2)	-25(2)
	O(1)	84(2)	50(2)	69(2)	-6(2)	-13(2)	4(2)
	O(2)	84(2)	104(3)	46(2)	-10(2)	-10(1)	9(2)
	O(3)	121(3)	47(2)	69(2)	-1(2)	-5(2)	-2(2)
10	O(4)	92(2)	43(2)	107(3)	-1(2)	12(2)	-9(2)
	C(1)	75(3)	72(3)	45(2)	-14(2)	2(2)	1(2)
	C(2)	40(2)	55(2)	56(2)	-10(2)	-5(2)	-5(2)
	C(3)	72(3)	55(3)	93(3)	-14(2)	-13(2)	1(2)
	C(4)	52(2)	55(2)	44(2)	-9(2)	-5(2)	-1(2)
15	C(5)	42(2)	56(2)	48(2)	-10(2)	-4(2)	-4(2)
	C(6)	72(3)	59(3)	46(2)	-2(2)	-2(2)	4(2)
	C(7)	59(2)	50(2)	55(2)	-8(2)	-7(2)	-1(2)
	C(8)	82(3)	76(3)	92(3)	-29(3)	-12(3)	-15(3)
	C(9)	65(3)	47(2)	47(2)	-12(2)	-5(2)	10(2)
20	C(10)	70(3)	47(2)	45(2)	1(2)	6(2)	2(2)
	C(11)	69(3)	47(2)	62(2)	-2(2)	8(2)	-12(2)
	C(12)	60(2)	41(2)	49(2)	-5(2)	-1(2)	-9(2)
	C(13)	67(2)	44(2)	39(2)	-2(2)	-3(2)	-2(2)
	C(14)	68(3)	48(2)	64(2)	-9(2)	-13(2)	-12(2)
25	C(15)	73(3)	51(2)	50(2)	-8(2)	-16(2)	-4(2)
	C(16)	49(2)	46(2)	46(2)	-9(2)	-7(2)	-2(2)
	C(17)	43(2)	42(2)	44(2)	-6(2)	-5(2)	0(2)
	C(18)	42(2)	45(2)	52(2)	-6(2)	-9(2)	-4(2)
	C(19)	62(2)	49(2)	58(2)	-10(2)	-10(2)	-5(2)
30	C(20)	43(2)	47(2)	50(2)	-4(2)	-6(2)	-6(2)
	C(21)	48(2)	51(2)	46(2)	-3(2)	-9(2)	-3(2)
	C(22)	46(2)	46(2)	59(2)	-5(2)	-8(2)	-6(2)
	C(23)	85(3)	62(3)	66(3)	12(2)	-1(2)	-13(2)
	C(24)	85(3)	61(3)	75(3)	15(2)	-14(3)	-17(3)
35	C(25)	81(3)	43(2)	94(4)	-2(2)	-29(3)	-2(2)
	C(26)	62(2)	64(3)	42(2)	-6(2)	-3(2)	7(2)
	C(27)	56(2)	48(2)	57(2)	-6(2)	-5(2)	-2(2)
	C(28)	103(4)	44(2)	95(4)	-9(2)	-23(3)	3(2)
	C(29)	64(2)	50(2)	46(2)	-4(2)	2(2)	-4(2)
40	C(30)	47(2)	49(2)	48(2)	-8(2)	-1(2)	-4(2)
	C(31)	56(2)	45(2)	45(2)	-1(2)	-4(2)	5(2)
	C(32)	62(2)	52(2)	50(2)	-11(2)	2(2)	-10(2)
	C(33)	85(3)	77(3)	90(3)	-21(3)	-9(3)	-25(3)
	C(34)	72(3)	43(2)	53(2)	-10(2)	13(2)	-6(2)
45	C(35)	61(2)	45(2)	53(2)	-8(2)	1(2)	-4(2)
	C(36)	61(2)	53(2)	53(2)	-9(2)	-8(2)	0(2)
	C(37)	78(3)	76(3)	60(3)	-6(2)	-20(2)	11(3)
	C(38)	90(3)	53(2)	50(2)	1(2)	-3(2)	7(2)
	C(39)	61(2)	70(3)	72(3)	-25(2)	-12(2)	-4(2)
50	C(40)	62(2)	56(2)	74(3)	-22(2)	3(2)	-16(2)
	C(41)	44(2)	49(2)	65(2)	-14(2)	2(2)	-7(2)
	C(42)	46(2)	46(2)	59(2)	-10(2)	3(2)	-6(2)
	C(43)	46(2)	54(2)	60(2)	-10(2)	-1(2)	-7(2)
	C(44)	93(3)	70(3)	59(2)	-14(2)	6(2)	-20(3)
55	C(45)	41(2)	54(2)	66(2)	-4(2)	-3(2)	-10(2)
	C(46)	48(2)	43(2)	71(3)	-9(2)	0(2)	-10(2)
	C(47)	47(2)	62(3)	66(3)	2(2)	-8(2)	-15(2)
	C(48)	95(4)	78(4)	91(4)	20(3)	-22(3)	-11(3)
	C(49)	88(4)	91(4)	82(4)	25(3)	-26(3)	-25(3)
60	C(50)	70(3)	102(4)	70(3)	-2(3)	-6(2)	-35(3)

Por lo tanto, la estereoquímica absoluta del compuesto del Ejemplo 14 se determinó mediante cristalográfia de rayos X de cristal único. La Figura 1 es la estructura de rayos X de cristal único obtenida (dibujo ORTEP) del compuesto cristalino del Ejemplo 14: (2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona. En algunas formas de realización adicionales, la forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona es la descrita (o preparada) en el Ejemplo 14.

- 5 *Síntesis alternativa del Ejemplo 14*
- 10 (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (14)



- 20 *Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2S)-6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C79).*

Se agregó di(1-adamantil)-n-butilfosfina (cataCXium® A; 2,21 g, 6,16 mmol), seguida de acetato de paladio(II) (0,461 mg, 2,05 mmol), a 2-metiltetrahidrofurano (170 ml); la mezcla de catalizadores se roció con argón durante de 10 a 20 minutos entre cada manipulación. La mezcla se calentó a refluo durante 1 hora y luego se enfrió hasta ≤50 °C.

- 25 En un reactor separado, se agregaron P23 (98,2 % en masa; 80,0 g, 205 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (60,3 g, 267 mmol), acetato de potasio (97 % en masa; 62,4 g, 617 mmol) y agua (2,37 ml, 132 mmol) a 2-metiltetrahidrofurano (220 ml). Los lados del reactor se enjuagaron con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla resultante se roció con argón durante aproximadamente 1 hora. Luego se agregó la mezcla de catalizadores mediante una cánula, a lo largo de menos de 2 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a refluo a una velocidad de
- 30

1 °C/minuto. Después de 4 horas a reflujo, se enfrió hasta 10 °C, se mantuvo a esa temperatura durante la noche y se trató rápidamente por goteo durante 15 minutos con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M; 410 ml, 410 mmol). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 17 °C durante la adición. La mezcla resultante se calentó hasta 20 °C, se diluyó con ter-butil metiléter (180 ml) y se mezcló bien durante 5 minutos, tras lo cual se confirmó que la capa acuosa estaba a pH 10. A la capa orgánica se le agregó solución de hidróxido de sodio acuosa (1,0 M; 480 ml, 480 mmol) en cuatro porciones a lo largo de 4 minutos; después de agitar durante 5 minutos, se separó la capa orgánica y se la extrajo de manera similar con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M; 480 ml, 480 mmol). Los extractos de hidróxido de sodio combinados se mezclaron con tolueno (240 ml) y se trajeron en porciones con ácido clorhídrico (12,2 M; 62,3 ml, 760 mmol), a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. El pH de la mezcla resultante fue 14; se agregó ácido clorhídrico adicional (12,2 M; 34 ml, 415 mmol) para ajustar el pH a 10. Después de agitar la mezcla durante 5 minutos, la capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 240 ml), y se combinaron las capas de tolueno, con lo cual se obtuvo C79 como una solución en tolueno. La mayor parte de este material se usó en la siguiente etapa. Rendimiento estimado: 73,2 g (mediante RMN cuantitativa), 176 mmol, 86 % de rendimiento, como una solución en tolueno.

15 *Etapa 2. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C69).*

20 A una solución de C79 en tolueno (de la etapa anterior; 509 ml, que contenía 72,7 g, 175 mmol, de C79) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M; 530 ml, 530 mmol) seguida de 2-bromopirimidina (39,0 g, 245 mmol). La mezcla resultante se roció con argón durante 30 minutos, tras lo cual se agregaron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos; 1,27 g, 2,19 mmol) y acetato de paladio(II) (394 mg, 1,76 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante 3,5 horas, se la enfrió hasta 20 °C, se la agitó durante la noche y se la filtró. La torta de filtro se enjuagó con tolueno (150 ml), y la capa orgánica de los filtrados combinados se lavó con agua mediante agitación durante 5 minutos y luego se dejó que la mezcla repose durante 30 minutos; los sólidos en la mezcla se mantuvieron con la capa orgánica, que se sometió a destilación de recorrido corto a 100 mbar y 60 °C. La mezcla se destiló hasta que quedaron aproximadamente 275 ml, tras lo cual se enfrió hasta 20 °C a una velocidad de 1 °C/minuto. Despues de agitar la mezcla durante 30 minutos, período durante el cual se observaron sólidos, se agregó lentamente heptano (727 ml) por goteo durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 10 minutos, se calentó hasta 60 °C a una velocidad de 1 °C/minuto y se agitó a 60 °C durante 90 minutos, tras lo cual se enfrió hasta 20 °C a una velocidad de 1 °C/minuto, y se la dejó con agitación durante 3 días. De la filtración, seguida de dos enjuagues de la torta sólida con el filtrado y un enjuague con heptano (220 ml), se obtuvo C69 como un sólido. Rendimiento: 63,85 g, 167,4 mmol, 96 %. Pureza según HPLC: 99,4 %. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), (7,25 [br s] y 7,24 [br s], total 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,37 – 3,30 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), (1,41 [s] y 1,39 [s], total 9H).

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para C69 cristalino

40 Una muestra de C69 (preparada como se describe en la Etapa 2 anterior) se sometió a análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y se descubrió que era un material cristalino.

45 El análisis mediante difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de cobre (Cu). La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractaria se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye, en donde la apertura del detector PSD se fijó a 4,123 grados. La tensión y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Además, se utilizó el detector de energía dispersiva, un filtro de níquel. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de etapa de 0,0100 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidifusora se fijó a una distancia fija de 1,5 mm. Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicio y se giraron a 15 revoluciones/min durante la recolección. Los datos se recolectaron con el software Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Mediante el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. Se eligieron por lo general los picos con intensidad relativa ≥3 %. No se seleccionaron por lo general los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD indicado en USP hasta +/- 0,2° 2-zeta (USP-941).

55 60 Se observó un patrón de difracción representativo para la forma cristalina de C69 y se proporciona en la Figura 4. En la Tabla X-C69 a continuación se muestra una lista de picos de difracción expresados en términos de grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa ≥3,0 % de una PXRD de la muestra de C69 cristalino.

Tabla X-C69: lista de picos PXRD para C69

Ángulo (2-zeta)	Intensidad relativa (%)
5,2	47,3
10,4	22,3
14,9	100,0
15,3	46,0
15,7	18,7
16,3	33,9
17,4	11,5
18,2	4,6
18,7	14,8
19,2	95,0
20,2	72,6
20,6	23,2
20,9	17,5
22,0	95,1
22,7	11,8
24,9	87,3
25,8	4,0
27,1	10,8
28,2	4,2
28,5	10,5
29,0	6,6
30,2	8,3
31,0	3,4
32,7	8,5
33,1	9,4
35,8	4,6
37,1	6,7
39,0	4,6

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato o una sal de este. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato. En algunas formas de realización adicionales, la presente invención proporciona una forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato. En algunas formas de realización adicionales, la forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X-C69.

En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X-C69. En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X-C69. En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X-C69. En algunas formas de realización, la forma cristalina de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

25 Etapa 3. Síntesis de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] (P28, base libre).

Se agregó una solución de C69 (96 % en masa; 50,0 g, 126 mmol) en agua (100 ml) y 2-propanol (150 ml) a lo largo de 10 minutos a una mezcla a 80 °C de agua (150 ml) y ácido sulfúrico concentrado (14,5 ml, 272 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 horas, se la enfrió hasta 25 °C y se la sometió luego a destilación de recorrido corto a 120 °C y presión atmosférica. Una vez destilada la mezcla hasta un volumen de aproximadamente 200 ml, la temperatura se redujo hasta 50 °C, se agregó carbón activado (Darco G-60; 10 g) y se continuó la agitación durante 1,5 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió luego hasta 25 °C y se filtró con un filtro de 10 µm. La torta de filtro se enjuagó con agua (100 ml) y los filtrados combinados se diluyeron con 2-propanol (20 ml); la mezcla resultante, de pH 0,86, se basificó hasta un punto de turbidez que luego se despejó mediante la adición de solución de hidróxido de

sodio acuosa 6 M (aproximadamente 75 ml). El pH resultante fue 9,32. La mezcla se trató por goteo con solución de hidróxido de sodio acuosa 6 M adicional (aproximadamente 20 gotas) hasta un pH de 9,6 a 9,7, en cuyo momento persistió la turbidez. Se continuó la agitación durante 45 minutos, tras lo cual se agregó solución de hidróxido de sodio acuosa 6 M adicional (hasta un total de aproximadamente 80 ml, 480 mmol), y se continuó la agitación a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla se calentó luego hasta 50 °C a una velocidad de 1 °C/minuto, se agitó durante 1,5 horas y se enfrió hasta 20 °C a una velocidad de 1 °C/minuto. Después de agitar durante 1,5 horas, se filtró la mezcla; se enjuagó la torta de filtro con solución de hidróxido de sodio acuosa (1 M; 100 ml, 100 mmol), y se la secó durante la noche al vacío a 50 °C para obtener P28, base libre. Rendimiento: 30,87 g, 98,1 % de P28 mediante RMN cuantitativa, 108 mmol, 86 %. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,25 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,99 (ddd, J = 11,0, 8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 10,9, 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 3H), 2,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,65 (ddd, J = 12,7, 8,6, 6,4 Hz, 1H).

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para P28 cristalina

Una muestra de P28 (preparada como se describe en la Etapa 3 anterior) se sometió a análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y se descubrió que era un material cristalino.

El análisis mediante difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de cobre (Cu). La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractaria se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye, en donde la apertura del detector PSD se fijó a 4,123 grados. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Además, se utilizó el detector de energía dispersiva, un filtro de níquel. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de etapa de 0,0100 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidiifusora se fijó a una distancia fija de 1,5 mm. Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicio y se giraron a 15 revoluciones/min durante la recolección. Los datos se recolectaron con el software Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Mediante el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. En general, se eligieron los picos con intensidad relativa de ≥3 %. Por lo general, no se seleccionaron los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD indicado en USP hasta +/- 0,2° 2-zeta (USP-941).

Se observó un patrón de difracción representativo para la forma cristalina de P28 y se proporciona en la Figura 5. En la Tabla X-P28 a continuación se muestra una lista de picos de difracción expresados en términos de grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥3,0 % de una PXRD de la muestra de P28 cristalino.

Tabla X-P28: Lista de picos de PXRD para la forma cristalina de P28

Ángulo (2-zeta)	Intensidad relativa (%)
9,5	100
12,8	30,1
13,3	8,4
13,9	46,9
18,8	83,5
19,1	64,7
20,3	13,0
21,8	20,8
22,3	66,4
23,4	3,8
24,3	46,7
26,5	68,8
27,9	3,0
28,4	3,2
29,1	8,6
29,5	3,7
30,5	4,6
31,6	15,4
35,6	9,1
36,6	6,0

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que es (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] o una sal de esta. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que es (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-

pirrolidina]. En algunas formas de realización adicionales, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina]. En algunas formas de realización adicionales, la forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P28.

En algunas formas de realización, la forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P28. En algunas formas de realización, la forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P28. En algunas formas de realización, la forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) picos característicos, en términos de 2θ, como los enumerados en la Tabla X-P28. En algunas formas de realización, la forma cristalina de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

Etapa 4. Síntesis de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (14).

Se trató una suspensión de P7 (19,1 g, 95,9 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) con P28, base libre (98,1 % en masa, 25 g, 87,2 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (19 ml, 110 mmol). Se agregó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (solución al 50 % en peso en acetato de etilo; 65 ml, 110 mmol) durante 15 minutos, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción interna por debajo de 30 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 100 minutos, se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1,14 M; 250 ml, 285 mmol) {Precaución: evolución de gas} y se continuó la agitación durante 10 minutos a 20 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 40 °C, se agitó durante 30 minutos y se volvió a tratar con una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1,14 M; 125 ml, 142 mmol). Después de agitar esta mezcla durante 80 minutos, se agregó agua (75 ml) y se continuó la agitación durante 10 minutos. La capa orgánica se sometió a destilación a 60 °C y 500 mbar, hasta que la mezcla se redujo hasta 5 volúmenes. Se agregó 2-metiltetrahidrofurano (125 ml), la temperatura se ajustó a 45 °C a 50 °C, y la mezcla se filtró a través de tierra diatomácea. Se usó 2-metiltetrahidrofurano adicional (50 ml) para enjuagar la almohadilla de filtro, y los filtrados combinados se destilaron a 60 °C y 500 mbar hasta aproximadamente 3 volúmenes. El calor se aumentó hasta 80 °C hasta que se liberaron los sólidos en el fondo del reactor, luego se redujo hasta 50 °C. El material resultante se trató a 50 °C, durante 15 minutos, con heptano (250 ml), y se agitó a 50°C durante 90 minutos. Luego, se enfrió hasta 20 °C a una velocidad de 1 °C/minuto y se agitó durante 3 días, después de lo cual se diluyó hasta un volumen de 600 ml mediante la adición de 10 % molar de 2-metiltetrahidrofurano en heptano. La filtración proporcionó una torta de filtro, que se enjuagó con heptano (75 ml) y se secó durante la noche a 50 °C al vacío, de lo que se obtuvo (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (14) como un sólido. Rendimiento: 29,63 g, 64,06 mmol, 73 %. Pureza según HPLC: 100 %. LCMS *m/z* 463,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [8,81 (d, *J* = 4,8 Hz) y 8,80 (d, *J* = 4,7 Hz), total 2H], [8,12 (s) y 8,10 (s), total 1H], [7,90 (s) y 7,87 (s), total 1H], [7,33 (s) y 7,23 (s), total 1H], 7,30 - 7,26 (m, 1H), [6,75 (d, *J* = 4,8 Hz) y 6,69 (d, *J* = 4,8 Hz), total 1H], [4,15 (q, *J* = 6,9 Hz) y 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,83 (s) y 3,82 (s), total 3H], [3,78 - 3,71 (m), 3,61 - 3,49 (m), 3,47 - 3,41 (m), 3,42 (d, *J* = 11,2 Hz), 3,32 - 3,28 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), y 3,25 (d, *J* = 10,4 Hz), total 4H], [2,80 - 2,65 (m) y 2,5 - 2,43 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,03 - 1,94 (m) y 1,87 - 1,72 (m), total 3H], 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 3H).

Adquisición de datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para el Ejemplo 14 cristalino

Una muestra del Ejemplo 14 (preparada sustancialmente como se describe en este procedimiento de síntesis alternativa, excepto que en la Etapa 4, la parte de la filtración a través de tierra diatomácea se reemplazó por el tratamiento de la mezcla con SiliaMetS® Thiol seguido de filtración. SiliaMetS® Thiol: Silicycle Inc., número de producto R51030B) se molvió y se sometió a análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y se descubrió que era un material cristalino (designado como Forma I).

El análisis mediante difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación de cobre (Cu). La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractaria se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye, en donde la apertura del detector PSD se fijó a 4,123 grados. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Además, se utilizó el detector de energía dispersiva, un filtro de níquel. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de etapa de 0,0100 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidiifusora se fijó a una distancia fija de 1,5 mm. Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicio y se giraron a 15 revoluciones/min durante la recolección. Los datos se recolectaron con el software Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Mediante el algoritmo de búsqueda

de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. En general, se eligieron los picos con intensidad relativa de $\geq 3\%$. Por lo general, no se seleccionaron los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD indicado en USP hasta +/- 0,2° 2-zeta (USP-941).

Se observó un patrón de difracción representativo para la Forma I del Ejemplo 14 y se proporciona en la Figura 1. En la Tabla X1 a continuación se muestra una lista de picos de difracción expresados en términos de grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 3,0\%$ de una PXRD de la muestra del Ejemplo 14 cristalino.

Tabla X1

Ángulo (2-zeta)	Intensidad relativa (%)
8,2	8,6
8,7	45,6
11,1	65,9
12,6	28,7
12,7	17,8
13,3	10,6
15,7	5,0
16,4	6,3
17,5	12,1
18,0	46,3
18,2	45,7
19,4	7,6
20,3	38,0
20,8	9,9
21,1	9,2
21,3	14,6
22,1	7,9
22,4	7,5
24,8	4,6
25,1	10,2
26,0	100,0
26,3	57,0
27,9	4,2
28,5	14,0
28,8	6,1
29,1	4,8
33,1	3,4
35,2	4,7
37,1	3,0

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona. En algunas formas de realización adicionales, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona que se designa como Forma I.

En algunas formas de realización, la Forma I (del Ejemplo 14) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , seleccionado de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $8,7 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $11,1 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico característico, en términos de 2θ , a $13,3 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; y $11,1 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $13,3 \pm 0,2^\circ$.

En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al

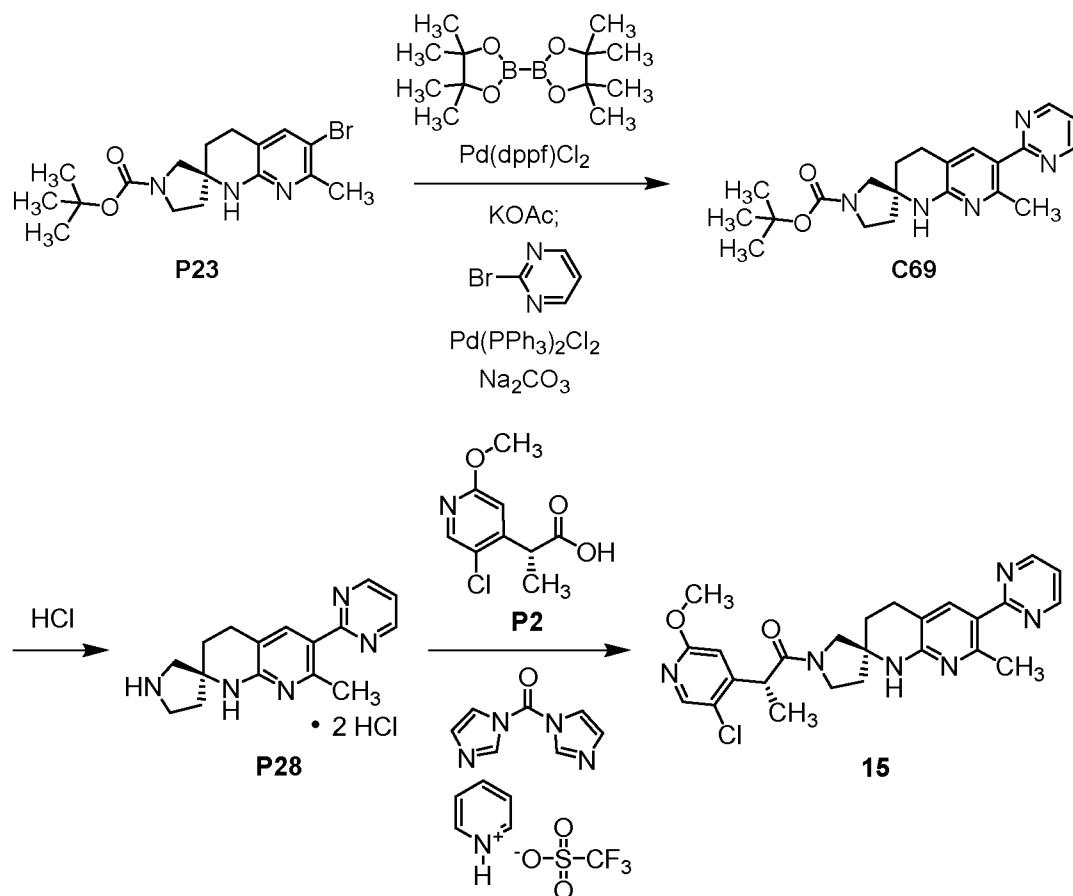
menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados de a $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; y $26,0 \pm 0,2^\circ$.

En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1. En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) picos característicos, en términos de 2θ , como los enumerados en la Tabla X1.

En algunas formas de realización, la Forma I exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 15

(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (15)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C69).

Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (249 mg, 0,981 mmol), P23 (250 mg, 0,654 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (26,7 mg, 32,7 μ mol) y acetato de potasio secado en horno (257 mg, 2,62 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Una vez sellado el vial de reacción, se calentó hasta 100 °C en un bloque de aluminio durante 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego, se agregaron 2-bromopirimidina (109 mg, 0,686 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (22,9 mg, 32,6 μ mol) y una solución desgasificada de carbonato de sodio acuoso

(2,0 M; 0,817 ml, 1,63 mmol) a la mezcla de reacción, y se calentó a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra diatomácea. La capa orgánica del filtrado se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía en gel de sílice (eluyentes: 20 %, luego 50 %, luego 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó C69 como un sólido blanco. Rendimiento: 55,0 mg, 0,144 mmol, 22 %. LCMS *m/z* 382,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,62 - 3,26 (m, 4H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,06 - 1,77 (m, 4H), 1,46 (br s, 9H).

5 *Etapa 2. Síntesis de (2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato (P28).*

10 Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 0,144 ml, 0,576 mmol) a una solución de C69 (55,0 mg, 0,144 mmol) en una mezcla de diclorometano (0,5 ml) y 1,1,1,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a P28: LCMS *m/z* 282,3 [M+H]⁺. La mezcla de reacción se concentró al vacío, de lo que se obtuvo P28 como una goma amarilla. Rendimiento: 50 mg, 0,141 mmol, 98 %.

15 *Etapa 3. Síntesis de (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (15)*

20 Se agregó trifluorometansulfonato de piridinio (35,6 mg, 0,155 mmol) a una solución de P2 (16,7 mg, 77,4 μmol) en acetonitrilo (1 ml). La solución resultante se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (12,6 mg, 77,7 μmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego, se agregó una solución de P28 (25,0 mg, 70,6 μmol) en acetonitrilo (2 ml) en una porción, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) seguida de cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 μm; fase móvil 9:1 dióxido de carbono/metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio); velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 150 bar), se obtuvo (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (15). Rendimiento: 5,9 mg, 12 μmol, 17 %. LCMS *m/z* 479,3 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [8,81 (d, *J* = 5,0 Hz) y 8,81 (d, *J* = 5,0 Hz, total 2H), [8,15 (s) y 8,14 (s), total 1H], [7,85 (s) y 7,81 (s), total 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) y 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz, total 1H), [6,81 (s) y 6,76 (s), total 1H], [4,32 (q, *J* = 7,0 Hz) y 4,23 (q, *J* = 6,9 Hz, total 1H], 3,91 (br s, 3H), [3,9 - 3,83 (m) y 3,76 - 3,52 (m), total 3H], [3,49 (d, *J* = 12,2 Hz) y 3,38 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 1H], [2,93 - 2,72 (m) y 2,56 - 2,47 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,16 - 2,07 (m) y 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,80 - 1,73 (m, 1H), [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) y 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, total 3H].

25 *Etapa 3 alternativa. Síntesis de (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (15) para la determinación de la estructura cristalina de rayos X.*

30 Se agregó trifluorometansulfonato de piridinio (112 mg, 0,487 mmol) a una solución de P2 (material de las Preparaciones P2 y P3; 50,0 mg, 0,232 μmol) en acetonitrilo (3 ml). La solución resultante se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (39,5 mg, 0,244 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregó una solución de P28 (82,1 mg, 0,232 mmol) en una porción; después de 1 hora, se agregó una gota de agua para proporcionar una solución. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el análisis de LCMS indicó la conversión a 15: LCMS *m/z* 479,3 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. Luego, la mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio acuoso; la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), se obtuvo (2R)-2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (15) como un sólido. Rendimiento: 102 mg, 0,213 mmol, 92 %.

35 Este material se disolvió en una mezcla (aproximadamente 12 ml) de 10 % de acetato de etilo en heptano mediante la aplicación de calor. La solución se enfrió y luego se dejó reposar, parcialmente tapada, a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante proporcionó un cristal para la determinación de la estructura de rayos X (ver más adelante).

40 *Determinación estructural de 15 mediante rayos X de cristal único*

Análisis de rayos X de cristal único

45 Se llevó a cabo la recolección de datos en un difractómetro Bruker D8 Venture a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en escaneos omega y escaneos phi. El tipo de material cristalino de tamaño muy pequeño y multidominio utilizado produjo difracción zeta por encima de la región de resolución de 0,90-0,94 Å.

La estructura se resolvió mediante fases intrínsecas con el paquete de software SHELX en el grupo espacial *P1* de clase triclinico. A continuación, la estructura se refinó mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos que no son de hidrógeno se encontraron y se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Los átomos de hidrógeno ubicados en nitrógeno se descubrieron del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se permitió su unión a los átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta mediante los procedimientos de probabilidad (Hooft, 2008) se llevó a cabo con PLATON (Spek). Los resultados indican que la estructura absoluta fue correctamente asignada. El procedimiento calcula que la probabilidad de que la estructura sea correctamente asignada es de 100,0 %. El parámetro de Hooft se informa como 0,04 con una esd (desviación estándar estimada) de (3) y el parámetro de Parson se informa como 0,05 con una esd de (3).

El índice R final fue de 6,9 %. Una Fourier final de diferencia no reveló densidad de electrones ausentes o mal ubicados.

La información pertinente sobre el cristal, la recolección de datos y el refinamiento se resume en la Tabla E. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace y los parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas F - H.

25 Software y referencias

Ver la lista proporcionada anteriormente para *Determinación estructural de 14 mediante rayos X de cristal único*.

30 Tabla E. Datos y refinamiento de estructura de cristales para 15.

Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₇ CIN ₆ O ₂
Peso de la fórmula	478,97
Temperatura	296(2) K
35 Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema de cristal	Triclinico
Grupo espacial	<i>P1</i>
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 10,4965(18)$ Å $\alpha = 81,230(9)^\circ$
$b = 10,6212(19)$ Å	$\beta = 79,685(8)^\circ$
40 $c = 11,0122(12)$ Å	$\gamma = 79,614(10)^\circ$
Volumen	1178,9(3) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,349 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	1,722 mm ⁻¹
45 <i>F</i> (000)	504
Tamaño del cristal	0,060 x 0,060 x 0,010 mm ³
Rango zeta para recolección de datos	6,184 a 59,264°
Rangos de índice	-11<=h<=10, -11<=k<=11, -10<=l<=12
Reflexiones recolectadas	4221
50 Reflexiones independientes	3443 [<i>R</i> _{int} = 0,0452]
Estado completo de zeta = 59,264°	74,4 %
Corrección de absorción	Empírica
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en <i>F</i> ²
Datos / limitaciones / parámetros	3443 / 5 / 625
55 Bondad de ajuste en <i>F</i> ²	1,015
Índices R finales [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0,0683, <i>wR</i> 2 = 0,1935
Índices R (todos los datos)	<i>R</i> 1 = 0,0784, <i>wR</i> 2 = 0,2014
Parámetro de estructura absoluta	0,03(2)
Coeficiente de extinción	n/a
60 Mayor diferencia entre el pico y el orificio	0,260 y -0,298 e.Å ⁻³

ES 2 994 968 T3

Tabla F. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 15. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij} .

	x	y	z	U(eq)
5				
Cl(1)	6162(5)	4556(4)	11470(4)	125(2)
Cl(2)	4027(3)	11950(3)	2739(3)	86(1)
10 N(1)	11100(10)	-1274(12)	12928(11)	78(3)
N(2)	12296(10)	-2540(12)	11435(11)	80(3)
N(3)	11631(8)	868(10)	8803(9)	61(3)
N(4)	11360(9)	3087(10)	8424(9)	68(3)
15 N(5)	9017(9)	5024(10)	7873(9)	67(3)
N(6)	5332(9)	8256(11)	10307(10)	72(3)
N(7)	-1168(11)	7183(13)	11403(11)	88(4)
N(8)	-2377(10)	8821(12)	12537(12)	83(4)
N(9)	-1657(9)	11396(11)	9171(10)	68(3)
20 N(10)	-1362(10)	11712(11)	7026(11)	73(3)
N(11)	1032(10)	12150(10)	5137(10)	70(3)
N(12)	4409(9)	8180(11)	3666(10)	71(3)
O(1)	7653(9)	5298(12)	6446(9)	102(4)
O(2)	5331(8)	9404(9)	8371(9)	84(3)
25 O(3)	2327(9)	13665(9)	4947(11)	100(3)
O(4)	4159(11)	6908(9)	5559(10)	98(3)
C(1)	11155(16)	-2308(19)	13774(16)	101(5)
C(2)	11720(14)	-3506(16)	13502(17)	89(5)
C(3)	12286(14)	-3571(13)	12349(18)	86(5)
30 C(4)	11689(11)	-1436(14)	11799(12)	67(3)
C(5)	11631(10)	-254(12)	10866(11)	62(3)
C(6)	11710(9)	-233(11)	9576(12)	60(3)
C(7)	11862(12)	-1425(13)	8971(13)	75(4)
C(8)	11460(10)	1989(12)	9247(11)	61(3)
35 C(9)	11378(10)	2074(12)	10523(11)	60(3)
C(10)	11467(10)	940(13)	11319(12)	62(3)
C(11)	11182(12)	3353(14)	10987(11)	73(4)
C(12)	11518(12)	4419(14)	9962(13)	76(4)
C(13)	10902(10)	4341(13)	8816(12)	65(3)
40 C(14)	11176(13)	5386(15)	7705(14)	84(4)
C(15)	10092(11)	5415(13)	6946(11)	71(4)
C(16)	9390(11)	4583(12)	9082(11)	64(3)
C(17)	7821(13)	5021(14)	7545(11)	72(4)
C(18)	6709(11)	4755(13)	8557(13)	72(3)
45 C(19)	5586(14)	4333(18)	8079(17)	101(5)
C(20)	6199(11)	5987(14)	9216(12)	68(3)
C(21)	5946(10)	7194(12)	8450(12)	64(3)
C(22)	5527(10)	8276(13)	9099(13)	65(3)
C(23)	5014(14)	10543(15)	9005(16)	89(4)
50 C(24)	5559(12)	7091(15)	10974(13)	81(4)
C(25)	5945(12)	5998(14)	10461(13)	75(4)
C(26)	-1245(16)	6381(17)	12445(16)	95(5)
C(27)	-1873(15)	6660(20)	13529(17)	95(5)
C(28)	-2410(14)	7950(20)	13559(15)	95(5)
55 C(29)	-1732(11)	8410(14)	11493(12)	68(3)
C(30)	-1664(10)	9299(14)	10335(13)	72(4)
C(31)	-1749(10)	10643(14)	10277(12)	68(3)
C(32)	-1946(13)	11343(15)	11388(15)	88(4)
C(33)	-1446(11)	10898(14)	8114(13)	72(4)
60 C(34)	-1396(11)	9544(13)	8072(12)	67(3)
C(35)	-1483(10)	8810(12)	9214(12)	62(3)
C(36)	-1180(13)	9021(13)	6858(13)	78(4)
C(37)	-1550(12)	10052(14)	5801(13)	77(4)
C(38)	-893(11)	11211(14)	5831(12)	72(4)
C(39)	-1136(15)	12299(16)	4759(14)	89(4)
65 C(40)	-50(13)	13094(14)	4635(13)	80(4)
C(41)	622(11)	10909(11)	5577(12)	66(3)

ES 2 994 968 T3

	C(42)	2171(13)	12537(13)	5212(11)	70(4)
	C(43)	3280(12)	11502(13)	5641(12)	67(3)
	C(44)	4468(15)	12138(18)	5781(17)	100(5)
	C(45)	3660(11)	10362(12)	4923(13)	67(3)
5	C(46)	3735(12)	9103(15)	5546(11)	70(3)
	C(47)	4094(11)	8102(14)	4900(15)	77(4)
	C(48)	4662(15)	5801(14)	4915(15)	88(4)
	C(49)	4354(12)	9371(14)	3082(14)	76(4)
	C(50)	3994(11)	10478(13)	3653(12)	65(4)
10					

Tabla G. Longitudes de enlace [Å] para 15.

15	Cl(1)-C(25)	1,754(13)
	Cl(2)-C(50)	1,728(11)
	N(1)-C(4)	1,307(18)
	N(1)-C(1)	1,328(18)
	N(2)-C(4)	1,313(18)
	N(2)-C(3)	1,370(17)
20	N(3)-C(8)	1,326(16)
	N(3)-C(6)	1,336(14)
	N(4)-C(8)	1,364(14)
	N(4)-C(13)	1,436(17)
	N(4)-H(4X)	0,99(3)
25	N(5)-C(17)	1,367(17)
	N(5)-C(16)	1,441(16)
	N(5)-C(15)	1,454(14)
	N(6)-C(22)	1,307(17)
	N(6)-C(24)	1,344(17)
30	N(7)-C(26)	1,320(18)
	N(7)-C(29)	1,340(18)
	N(8)-C(29)	1,319(19)
	N(8)-C(28)	1,342(19)
	N(9)-C(33)	1,317(19)
35	N(9)-C(31)	1,350(16)
	N(10)-C(33)	1,366(16)
	N(10)-C(38)	1,464(19)
	C(13)-C(14)	1,545(17)
	C(14)-C(15)	1,52(2)
40	C(14)-H(14A)	0,9700
	C(14)-H(14B)	0,9700
	C(15)-H(15A)	0,9700
	C(15)-H(15B)	0,9700
	C(16)-H(16A)	0,9700
45	C(16)-H(16B)	0,9700
	C(17)-C(18)	1,498(17)
	C(18)-C(19)	1,53(2)
	C(18)-C(20)	1,56(2)
	C(18)-H(18)	0,9800
50	C(19)-H(19A)	0,9600
	C(19)-H(19B)	0,9600
	C(19)-H(19C)	0,9600
	C(20)-C(25)	1,35(2)
	C(20)-C(21)	1,433(17)
55	C(21)-C(22)	1,408(19)
	C(21)-H(21)	0,9300
	C(23)-H(23A)	0,9600
	C(23)-H(23B)	0,9600
	C(23)-H(23C)	0,9600
60	C(24)-C(25)	1,33(2)
	C(24)-H(24)	0,9300
	C(26)-C(27)	1,30(3)
	C(26)-H(26)	0,9300
	C(27)-C(28)	1,39(2)
65	C(27)-H(27)	0,9300
	C(28)-H(28)	0,9300

ES 2 994 968 T3

	C(29)-C(30)	1,465(18)
	C(30)-C(35)	1,38(2)
	C(30)-C(31)	1,407(19)
	C(31)-C(32)	1,49(2)
5	C(32)-H(32A)	0,9600
	C(32)-H(32B)	0,9600
	C(32)-H(32C)	0,9600
	C(33)-C(34)	1,44(2)
	C(34)-C(35)	1,372(17)
10	C(34)-C(36)	1,49(2)
	C(35)-H(35)	0,9300
	C(36)-C(37)	1,525(18)
	C(36)-H(36A)	0,9700
	C(36)-H(36B)	0,9700
15	C(37)-C(38)	1,52(2)
	C(37)-H(37A)	0,9700
	C(37)-H(37B)	0,9700
	C(38)-C(39)	1,543(19)
	C(38)-C(41)	1,547(16)
20	C(39)-C(40)	1,51(2)
	C(39)-H(39A)	0,9700
	C(39)-H(39B)	0,9700
	C(40)-H(40A)	0,9700
	C(40)-H(40B)	0,9700
25	C(41)-H(41A)	0,9700
	C(41)-H(41B)	0,9700
	C(42)-C(43)	1,538(18)
	C(43)-C(45)	1,502(19)
	C(43)-C(44)	1,56(2)
30	C(43)-H(43)	0,9800
	C(44)-H(44A)	0,9600
	C(44)-H(44B)	0,9600
	C(44)-H(44C)	0,9600
	C(45)-C(50)	1,372(18)
35	C(45)-C(46)	1,403(18)
	C(46)-C(47)	1,33(2)
	C(46)-H(46)	0,9300
	C(48)-H(48A)	0,9600
	C(48)-H(48B)	0,9600
40	C(48)-H(48C)	0,9600
	C(49)-C(50)	1,38(2)
	C(49)-H(49)	0,9300

45 Transformaciones de simetría que se usan para generar átomos equivalentes.

Tabla H. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 15. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}$.

50	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
	Cl(1) 182(4)	78(3)	80(3)	15(2)	22(3)	9(3)
55	Cl(2) 99(2)	68(2)	76(2)	14(2)	0(2)	-10(2)
	N(1) 81(7)	66(8)	74(8)	7(6)	7(6)	-12(5)
	N(2) 78(6)	60(8)	93(8)	7(6)	-13(6)	-2(6)
	N(3) 57(5)	44(7)	74(7)	3(5)	-6(4)	3(4)
	N(4) 78(6)	53(7)	58(6)	6(5)	0(5)	2(5)
	N(5) 75(6)	59(7)	53(6)	7(5)	6(5)	1(5)
60	N(6) 76(6)	63(8)	69(8)	-1(6)	4(5)	-10(5)
	N(7) 97(8)	76(10)	75(8)	4(6)	2(6)	2(6)
	N(8) 72(6)	86(10)	88(9)	-1(7)	-2(6)	-28(6)
	N(9) 62(5)	64(7)	67(7)	-6(5)	15(5)	-7(5)
	N(10) 82(6)	48(7)	76(7)	-3(5)	15(5)	-4(5)
65	N(11) 78(7)	51(7)	67(6)	5(5)	5(5)	-2(5)
	N(12) 83(7)	63(8)	56(7)	-8(5)	8(5)	2(5)

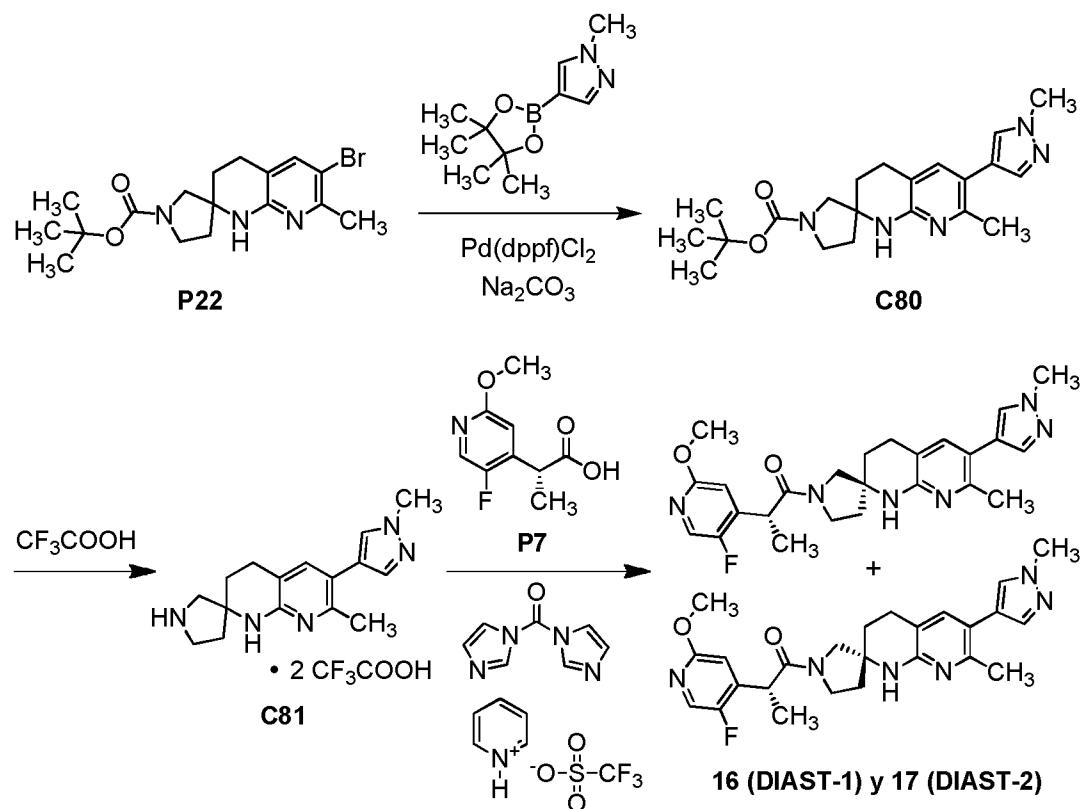
	O(1)	93(6)	130(10)	65(6)	0(6)	-2(5)	14(6)
	O(2)	96(6)	53(6)	89(6)	4(5)	2(5)	-3(5)
	O(3)	104(7)	45(6)	138(9)	-7(6)	19(6)	-16(5)
	O(4)	137(8)	41(6)	104(7)	7(5)	-3(6)	-9(5)
5	C(1)	115(11)	86(14)	87(11)	22(10)	0(9)	-19(9)
	C(2)	89(9)	72(13)	97(12)	36(10)	-12(8)	-29(8)
	C(3)	90(9)	36(9)	135(15)	3(8)	-36(10)	-10(7)
	C(4)	61(7)	59(9)	69(9)	10(6)	-2(6)	-6(6)
	C(5)	61(7)	57(9)	56(7)	4(6)	9(5)	-4(5)
10	C(6)	48(6)	42(8)	84(9)	-1(6)	-4(6)	2(5)
	C(7)	82(7)	55(9)	75(8)	5(6)	-3(6)	3(6)
	C(8)	55(6)	51(9)	64(8)	13(6)	-1(5)	4(5)
	C(9)	63(7)	43(8)	69(8)	5(6)	-7(6)	-7(5)
	C(10)	59(6)	62(9)	63(7)	0(6)	-14(5)	-4(6)
15	C(11)	80(7)	75(10)	55(7)	6(6)	-15(6)	4(6)
	C(12)	83(8)	58(9)	85(9)	-8(7)	-10(7)	-8(6)
	C(13)	63(7)	53(9)	67(8)	3(6)	6(6)	-3(6)
	C(14)	87(9)	55(9)	93(10)	3(7)	22(8)	-12(7)
	C(15)	86(8)	53(8)	57(7)	4(6)	16(6)	1(6)
20	C(16)	75(7)	43(7)	63(7)	4(5)	-5(6)	1(5)
	C(17)	94(10)	67(9)	40(7)	2(5)	0(6)	10(7)
	C(18)	74(7)	54(9)	81(9)	-1(6)	-9(7)	-1(6)
	C(19)	94(10)	92(13)	122(13)	-32(10)	-13(9)	-15(8)
	C(20)	58(6)	66(9)	70(9)	-2(6)	4(6)	-5(5)
25	C(21)	57(6)	50(8)	75(8)	-5(6)	3(6)	1(5)
	C(22)	55(6)	59(9)	74(9)	8(6)	-10(6)	-5(5)
	C(23)	91(9)	54(10)	117(12)	1(8)	-18(8)	-10(7)
	C(24)	82(8)	79(12)	65(8)	-12(7)	22(7)	3(7)
	C(25)	77(8)	65(10)	66(9)	10(7)	14(7)	-5(7)
30	C(26)	115(11)	78(13)	79(11)	14(9)	-8(9)	-8(8)
	C(27)	92(10)	96(15)	91(12)	34(10)	-27(9)	-29(9)
	C(28)	98(10)	115(16)	74(10)	-15(9)	7(8)	-42(10)
	C(29)	53(6)	71(10)	72(9)	3(7)	6(6)	-16(6)
	C(30)	53(7)	72(10)	78(9)	-4(7)	18(6)	-4(6)
35	C(31)	62(7)	70(10)	67(8)	-5(7)	13(6)	-19(6)
	C(32)	85(8)	72(10)	101(11)	-10(8)	17(8)	-23(7)
	C(33)	62(7)	70(10)	68(8)	4(7)	17(6)	-7(6)
	C(34)	59(7)	60(9)	78(9)	-12(6)	3(6)	-6(6)
	C(35)	58(6)	40(8)	83(9)	-5(6)	2(6)	-4(5)
40	C(36)	83(8)	57(9)	87(9)	-7(7)	12(7)	-20(6)
	C(37)	68(7)	79(11)	85(9)	-15(7)	-9(6)	-13(7)
	C(38)	65(7)	70(10)	70(8)	-2(7)	7(6)	-2(6)
	C(39)	109(10)	73(11)	79(10)	-5(8)	-10(8)	-4(8)
	C(40)	97(9)	57(9)	71(8)	2(6)	4(7)	5(7)
45	C(41)	79(7)	36(7)	72(8)	-5(5)	6(6)	-2(5)
	C(42)	88(9)	54(9)	58(7)	-6(6)	25(6)	-16(7)
	C(43)	82(8)	59(9)	56(7)	-1(6)	-7(6)	-12(6)
	C(44)	104(10)	85(13)	112(12)	5(9)	-21(9)	-26(9)
	C(45)	63(7)	44(8)	85(10)	-9(6)	11(6)	-5(5)
50	C(46)	76(7)	76(11)	45(7)	8(6)	2(6)	-4(7)
	C(47)	62(7)	54(10)	101(12)	18(8)	-10(7)	0(6)
	C(48)	119(11)	41(9)	98(10)	12(7)	-17(8)	-11(7)
	C(49)	82(8)	55(10)	76(9)	6(7)	3(7)	2(7)
	C(50)	65(7)	58(9)	63(8)	17(6)	-1(6)	-15(6)

Por lo tanto, la estereoquímica absoluta del compuesto del Ejemplo 15 se determinó mediante cristalográfia de rayos X de cristal único. La Figura 2 es la estructura de rayos X de cristal único obtenida (dibujo ORTEP) del compuesto cristalino del Ejemplo 15: (2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[*(2S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de (2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[*(2S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona. En algunas formas de realización adicionales, la forma cristalina de (2*R*)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[*(2S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona es la descrita (o como se prepara) en el Ejemplo 15.

Ejemplos 16 y 17

- 5 (2R)-2-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (16) y (2R)-2-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (17)



10 Etapa 1. Síntesis de ter-butil 7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C80).

- 15 Una mezcla de P22 (100 mg, 0,262 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (109 mg, 0,524 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (10,7 mg, 13,1 μmol) y una solución de carbonato de sodio acuoso (2,0 M; 0,33 ml, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno. El vial de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a C80: LCMS *m/z* 384,3 [M+H]⁺. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se dividió en acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se purificaron a través de cromatografía en gel de sílice (gradiete: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener C80 como un sólido. Rendimiento: 93 mg, 0,24 mmol, 92 %. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*), picos característicos: δ 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62 - 3,26 (m, 4H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), [1,47 (s) y 1,45 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntesis de 7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de bis(trifluoroacetato) (C81).

- 30 Se agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución de C80 (92 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se concentró al vacío, y el residuo se coevaporó dos veces con acetato de etilo/heptano para obtener C81 como una goma. Rendimiento: 128 mg, cuantitativo asumido. LCMS *m/z* 284,2 [M+H]⁺.
- 35 Etapa 3. Síntesis de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1 (16) y (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2 (17).

Se agregó trifluorometansulfonato de piridinio (57,8 mg, 0,252 μmol) a una solución de P7 (23,9 mg, 0,120 mmol) en

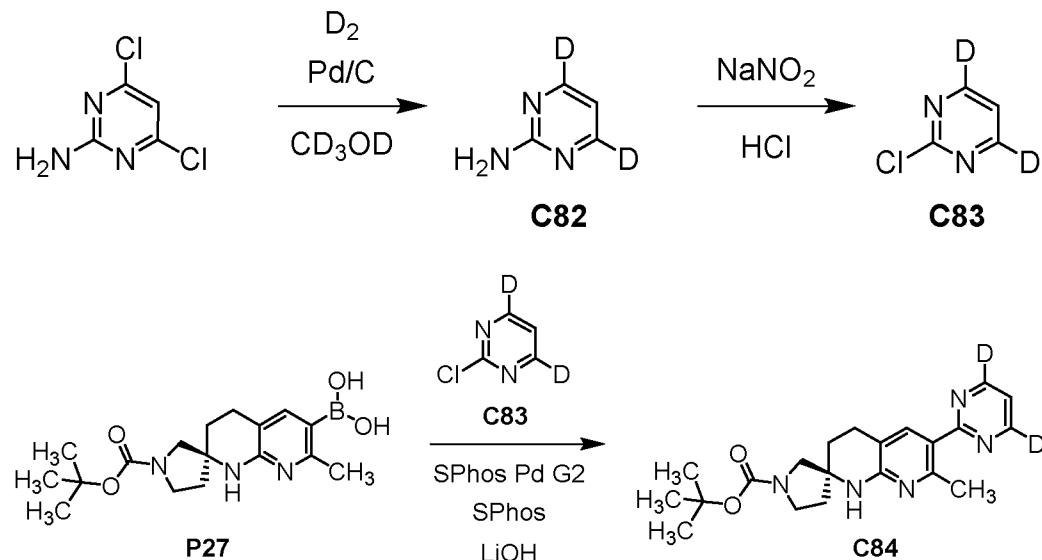
acetonitrilo (1 ml), seguido de 1,1'-carbonildiimidazol (20,4 mg, 0,126 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se agregó una solución de C81 (34,0 mg, 66,5 μ mol) en acetonitrilo, y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. El análisis de LCMS en este punto indicó la presencia del producto de acoplamiento: LCMS m/z 465,3 [$M+H$]⁺. La mezcla de reacción luego se dividió en 5 diclorometano y una solución de cloruro de amonio acuoso diluido; la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante 10 cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) fue seguida de cromatografía de fluido supercrítico (columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 16 {(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7- 15 metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1}, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como 17 {(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2}.

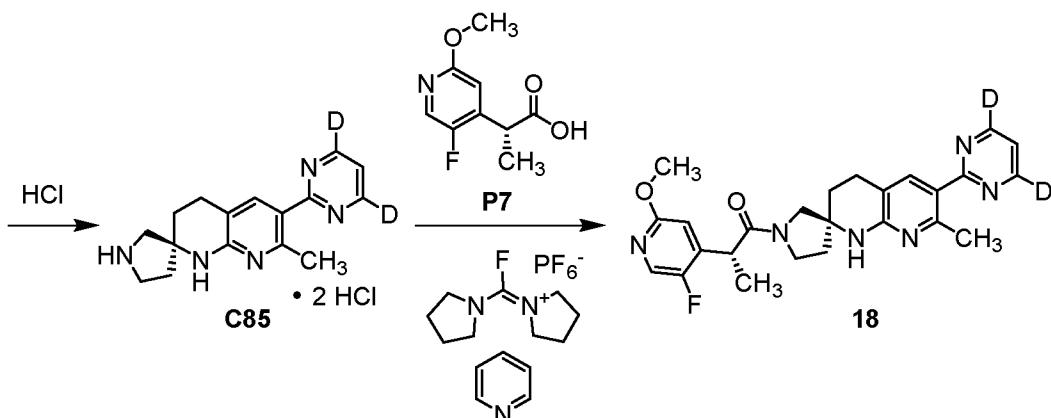
16 - Rendimiento: 7,3 mg, 15,7 μ mol, 24 %. LCMS m/z 465,5 [$M+H$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) y 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, total 1H], [7,67 (s) y 7,67 (s), total 1H], 7,55 - 7,52 (m, 1H), [7,29 (s) y 7,27 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) y 6,72 (d, *J* = 4,9 Hz, total 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) y 4,18 (q, *J* = 6,9 Hz, total 1H], [3,92 (s) y 3,92 (s), total 3H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [3,88 - 3,83 (m), 3,75 - 3,56 (m), y 3,54 (d, componente del cuarteto AB, *J* = 12,1 Hz, total 3H], [3,45 (d, componente del cuarteto AB, *J* = 12,3 Hz) y 3,36 (d, *J* = 10,6 Hz, total 1H], [2,89 - 2,70 (m) y 2,59 - 2,49 (m, total 2H], [2,37 (s) y 2,34 (s), total 3H], 2,13 - 1,81 (m, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 3H). Tiempo de retención: 3,71 minutos [condiciones analíticas. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 μ m; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar].

17 - Rendimiento: 6,2 mg, 13,3 μ mol, 20 %. LCMS m/z 466,6 [$M+H$]⁺. Tiempo de retención: 4,64 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 16).

Ejemplo 18

30 (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-{(2S)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il}propan-1-ona (18)



*Etapa 1. Síntesis de (4,6-²H₂)pirimidin-2-amina (C82).*

5 A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (500 mg, 3,05 mmol) en metanol-*d*₄ (10 ml), se agregaron paladio sobre carbón (100 mg) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó en gas de deuterio a 20 °C durante 6 horas, después de lo cual se filtró para eliminar el catalizador. Después de que el catalizador recolectado se lavó con metanol (2 x 10 ml), los filtrados combinados se concentraron al vacío, luego se sometieron a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo C82 como un sólido blanco. Rendimiento: 210 mg, 2,16 mmol, 71 %. LCMS *m/z* 98,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,60 - 6,52 (br s, 2H), 6,53 (s, 1H).

10

Etapa 2. Síntesis de 2-cloro(4,6-²H₂)pirimidina (C83).

15 Se agregó el Intermediario C82 (210 mg, 2,16 mmol) en porciones a ácido clorhídrico concentrado (0,7 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó hasta que se volvió homogénea. La solución luego se enfrió hasta alrededor de -15 °C, después de lo cual se agregó por goteo una solución fría de nitrito de sodio (298 mg, 4,32 mmol) en agua (0,5 ml) durante 1 hora, mientras que la temperatura de reacción se mantuvo entre -15 °C y -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y la temperatura aumentó hasta alrededor de -5 °C; luego se neutralizó cuidadosamente a un pH de 7 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio acuoso al 30 %, mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con dietiléter (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener C83 como un sólido blanco. Rendimiento: 115 mg, 0,987 mmol, 46 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (s, 1H).

20

25 *Etapa 3. Síntesis de ter-butil (2S)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato (C84).*

30 Una mezcla de C83 (40 mg, 0,34 mmol), P27 (119 mg, 0,34 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos; 5,6 mg, 14 μmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (SPhos Pd G2; 4,9 mg, 6,8 μmol) y una solución de hidróxido de litio acuoso (2 M; 0,4 ml, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. Luego se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener C84 como un sólido amarillo. Rendimiento: 116 mg, 0,302 mmol, 89 %. LCMS *m/z* 384,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ [8,04 (s) y 8,01 (s), total 1H], 7,14 (s, 1H), 3,67 - 3,30 (m, 4H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), [2,74 (s) y 2,73 (s), total 3H], 2,12 - 1,79 (m, 4H), [1,47 (s) y 1,46 (s), total 9H].

Etapa 4. Síntesis de (2S)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato (C85).

40 Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 3 ml) a una solución de C84 (116 mg, 0,302 mmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. De la concentración al vacío se obtuvo C85 como un sólido amarillo. Rendimiento: 108 mg, 0,303 mmol, cuantitativo. LCMS *m/z* 284,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 - 9,93 (br s, 1H), 9,82 - 9,67 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,50 - 3,34 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,26 - 2,07 (m, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H).

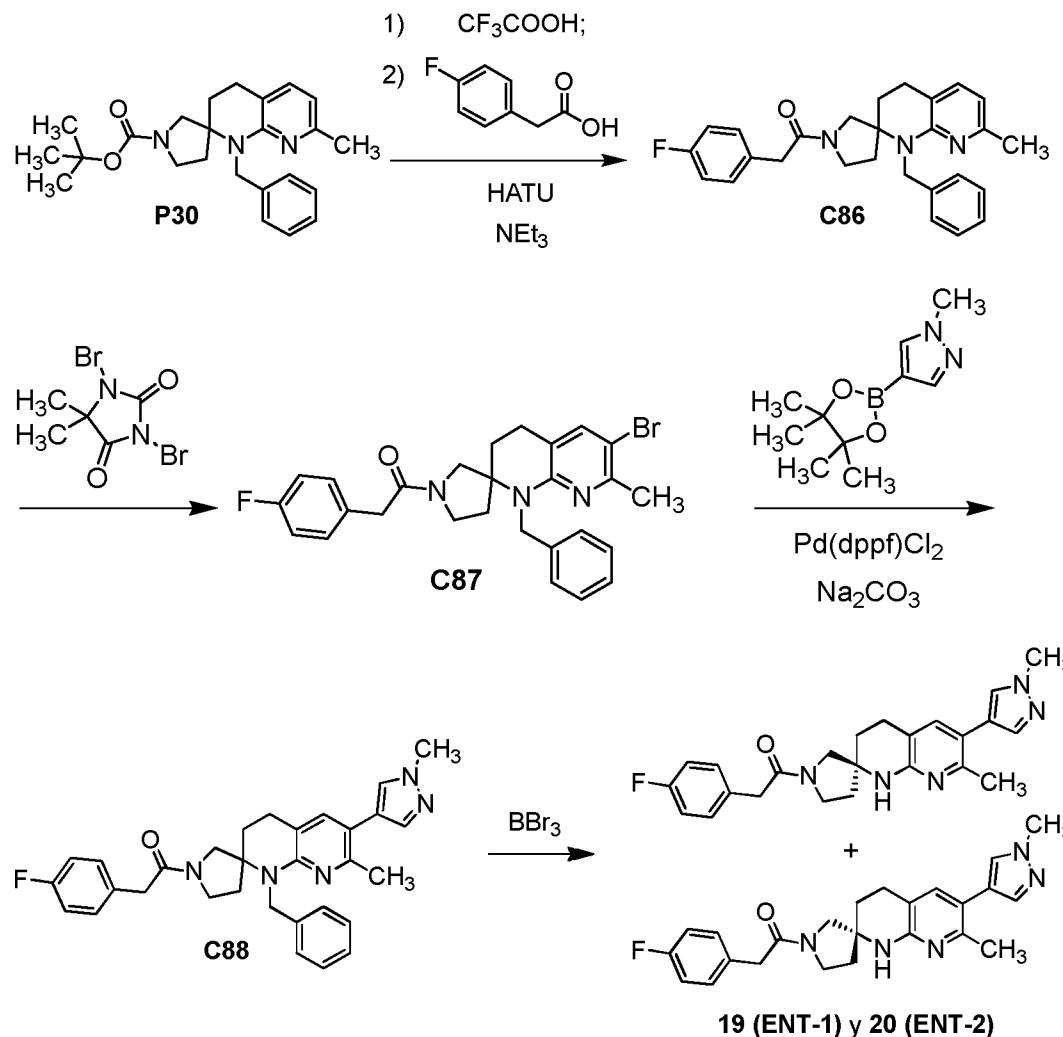
Etapa 5. Síntesis de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (18).

50 Una solución de C85 (80 mg, 0,22 mmol), P7 (45 mg, 0,23 mmol), hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)formamidinio (BTFFH; 85 mg, 0,27 mmol) y piridina (71 mg, 0,890 mmol) en diclorometano (10 ml) se

agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), se obtuvo (2*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona (18) como un sólido blanco. Rendimiento: 27 mg, 58 µmol, 26 %. LCMS *m/z* 465,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) y 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), total 1H], [7,85 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (s) y 7,30 (s), total 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) y 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) y 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,85 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,57 (m), 3,53 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 12,2 Hz, Δ*V*_{AB} = 35,5 Hz), y 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,75 (m) y 2,64 - 2,55 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,06 (m) y 2,05 - 1,85 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) y 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H].

Ejemplos 19 y 20

2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-1 (19) y 2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-2 (20)



19 (ENT-1) y 20 (ENT-2)

Etapa 1. Síntesis de 1-(1-bencil-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona (C86).

Se agregó ácido trifluoroacético (319 mg, 2,80 mmol) a una solución de P30 (110,0 mg, 0,280 mmol) en diclorometano (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se concentró al vacío, se coevaporó con acetato de etilo varias veces y se disolvió en diclorometano (4 ml). La solución resultante se trató con trietilamina (84,9 mg, 0,839 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU; 117 mg, 0,308 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (43,1 mg, 0,280 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para obtener C86 como un sólido de color tostado claro. Rendimiento: 120 mg, 0,279 mmol, cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ [7,31 - 7,13 (m), 7,13 - 7,06 (m), y 7,05 - 6,91 (m), total 10H], 6,44 - 6,38 (m, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), [4,88 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,8 Hz) y 4,77 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,7 Hz), total 1H], [3,71 - 3,60 (m), 3,59 - 3,37 (m), y 3,33 - 3,24 (m), total 6H], [2,83 - 2,69 (m) y 2,62 - 2,51 (m), total 2H], 2,35 - 2,17 (m, 1H), [2,24 (s) y 2,23 (s), total 3H], 2,01 - 1,68 (m, 3H).

5 *Etapa 2. Síntesis de 1-(1-bencil-6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona (C87).*

10 Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (47,9 mg, 0,168 mmol) en varias porciones pequeñas a una solución de C86 a 0 °C (120 mg, 0,279 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente; después de 30 minutos, se observó C87 mediante análisis de LCMS: LCMS *m/z* 508,3 (patrón de isótopo de bromo observado) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano), de lo que se obtuvo C87. Rendimiento: 65,0 mg, 0,128 mmol, 46 %. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ [7,35 - 7,17 (m), 7,16 - 7,06 (m), y 7,05 - 6,91 (m), total 10H], [4,98 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,7 Hz) y 4,98 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,8 Hz), total 1H], [4,80 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,8 Hz) y 4,72 (d, componente del cuarteto AB, J = 16,7 Hz), total 1H], [3,72 - 3,62 (m), 3,58 - 3,43 (m), y 3,33 - 3,24 (m), total 6H], [2,85 - 2,69 (m) y 2,62 - 2,48 (m), total 2H], 2,38 - 2,15 (m, 1H), [2,34 (s) y 2,32 (s), total 3H], 2,01 - 1,70 (m, 3H).

15 *Etapa 3. Síntesis de 1-[1-bencil-7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona (C88).*

20 Se cargó un vial de reacción con C87 (65,0 mg, 0,128 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33,1 mg, 0,159 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (5,20 mg, 6,37 μmol) y una solución de carbonato de sodio acuoso (2,0 M; 0,127 ml, 0,254 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). Después de que el vial se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a C88: LCMS *m/z* 510,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), se obtuvo C88 como un sólido. Rendimiento: 65,0 mg, 0,128 mmol, cuantitativo.

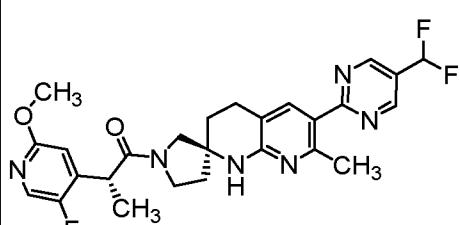
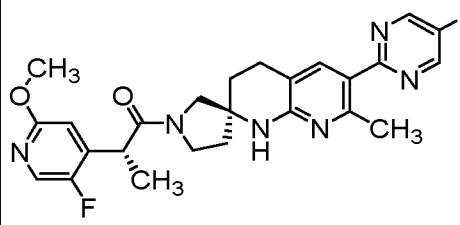
25 *Etapa 4. Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-1 (19) y 2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-2 (20).*

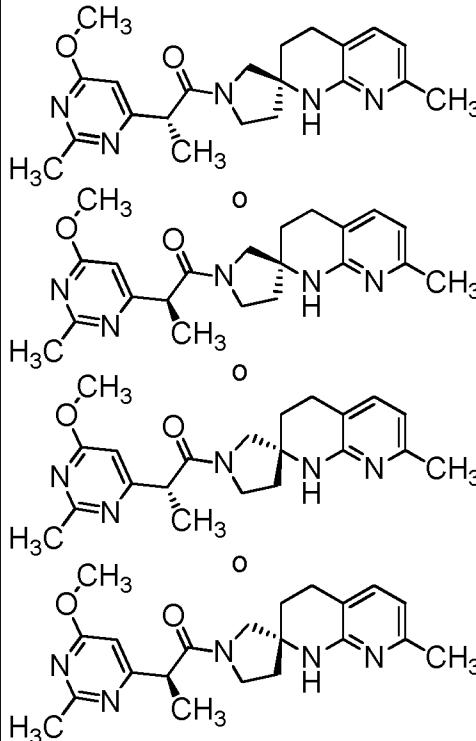
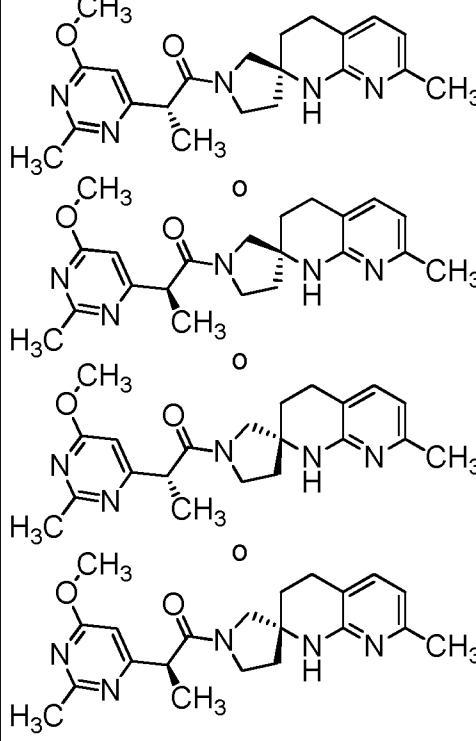
30 Se agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M; 0,765 ml, 0,765 mmol) a una solución de C88 a -78 °C (65,0 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (3 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Luego, se trató con metanol (0,5 ml) y se concentró al vacío. La separación de los enantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: 83:7 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como 19 {2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-1}, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como 20 {2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-2}.

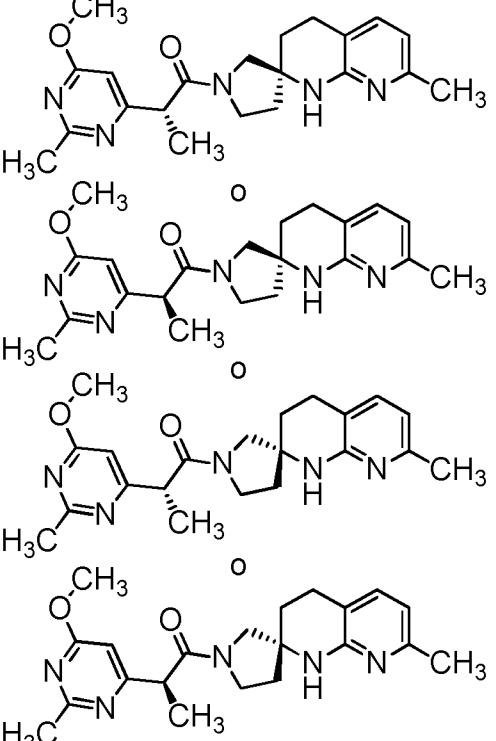
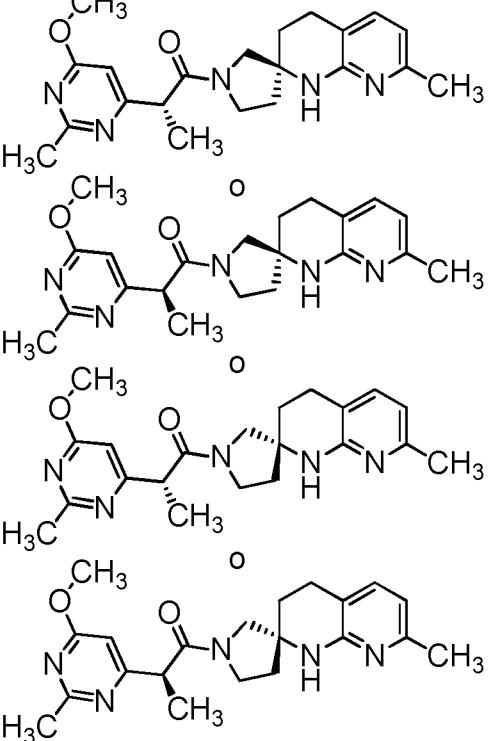
35 19 - Rendimiento: 3,8 mg, 9,1 μmol , 7 %. LCMS *m/z* 442,5 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. Tiempo de retención: 2,88 minutos [condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 μm ; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar].

40 20 - Rendimiento: 2,0 mg, 4,8 μmol , 4 %. LCMS *m/z* 442,5 $[\text{M}+\text{Na}^+]$. Tiempo de retención: 4,01 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para 19).

Tabla 1. Método de síntesis, estructura y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 21 - 201.

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ; espectro de masa, ion observado m/z [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
21	Ejemplo 18; P27, P7		8,98 - 8,93 (m, 2H), [8,05 (s) y 8,02 (s), total 1H], [8,00 (d, J = 1,7 Hz) y 7,98 (d, J = 1,7 Hz), total 1H], 6,98 (br t, J _{HF} = 55 Hz, 1H), [6,78 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) y 4,20 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,95 - 3,83 (m) y 3,77 - 3,67 (m), total 1H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], 3,67 - 3,54 (m, 2H), [3,52 - 3,46 (m) y 3,43 - 3,37 (m), total 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente], [2,95 - 2,75 (m) y 2,7 - 2,53 (m), total 2H], [2,66 (s) y 2,63 (s), total 3H], 2,18 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) y 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 513,3
22	Ejemplo 18 ¹ ; P27, P7		[8,88 (s) y 8,88 (s), total 2H], 8,01 - 7,94 (m, 2H), [6,78 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) y 4,19 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,65 - 3,57 (m), 3,64 (d, mitad del cuarteto AB, J = 10,9 Hz), 3,53 (cuarteto AB, J _{AB} = 12,2 Hz, Δv _{AB} = 36,4 Hz), y 3,39 (d, mitad del cuarteto AB, J = 10,7 Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,74 (m) y 2,61 - 2,53 (m), total 2H], [2,62 (s) y 2,60 (s), total 3H], [2,15 - 2,06 (m) y 2,04 - 1,83 (m), total 3H], 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) y 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 543,3 (patrón de isótopo de bromo observado)

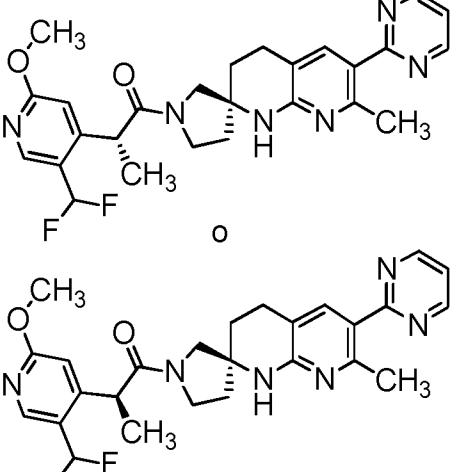
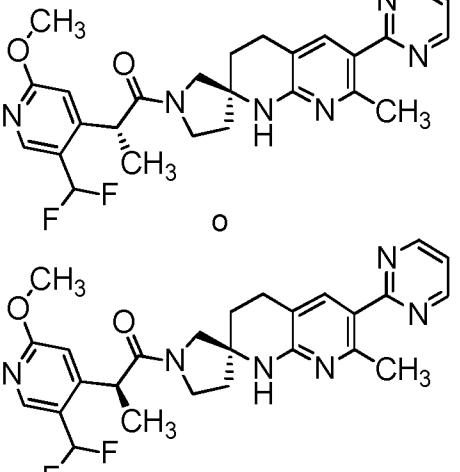
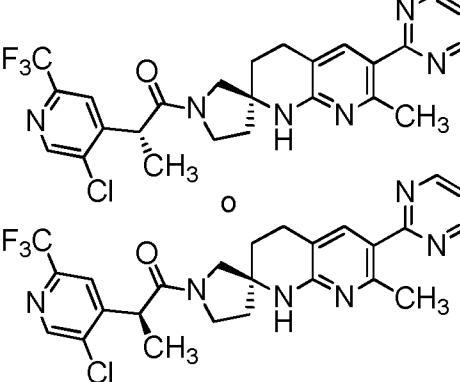
23	<p>Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4^{2,3}; P17, P4</p>  <p>DAIAT-1</p>	6,05 minutos ⁴ ; 382, ³ 5
24	<p>Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4^{2,3}; P17, P4</p>  <p>DAIAT-2</p>	7,40 minutos ⁴ ; 382, ³ 5

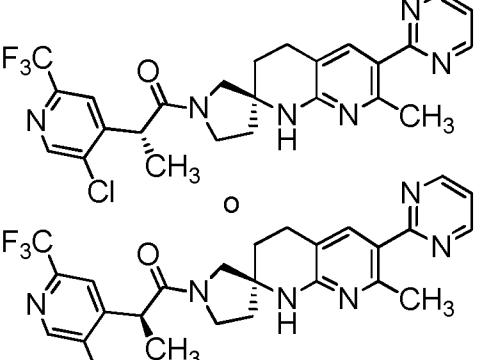
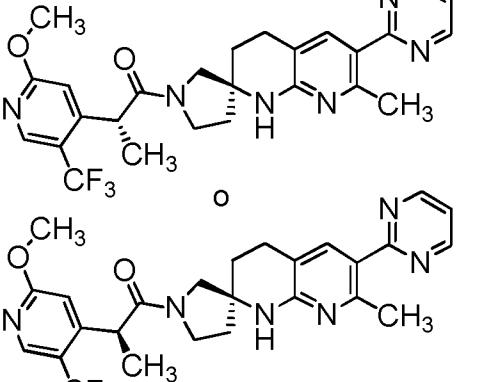
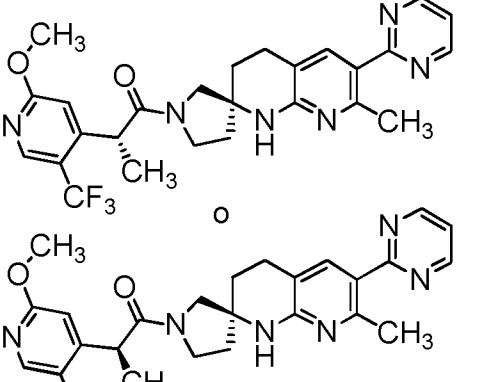
25	<p>Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4^{2,3}; P17, P4</p>  <p>DAIEST-3</p>	5,49 minutos ⁶ ; 382,3 ⁵
26	<p>Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4^{2,3}; P17, P4</p>  <p>DAIEST-4</p>	6,23 minutos ⁶ ; 382,3 ⁵

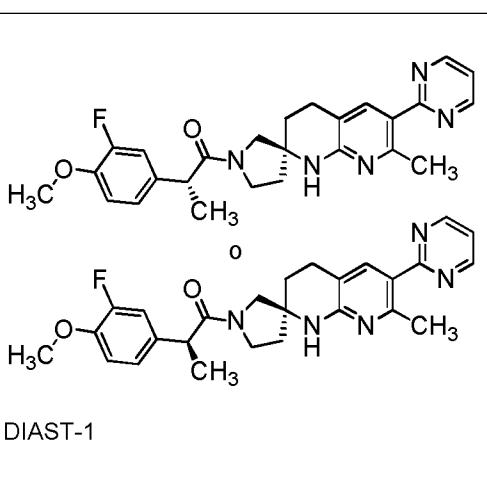
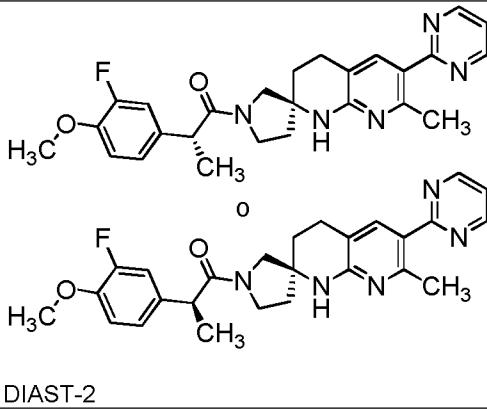
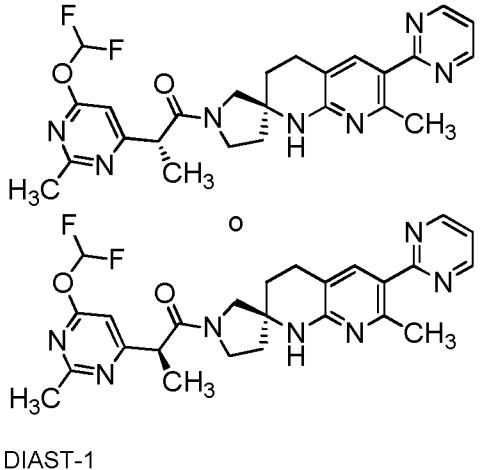
27	Ejemplos 1 y 2 ⁷ ; P23, P7		[7,99 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz) y 7,98 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz), total 1H], [7,59 (s) y 7,55 (s), total 1H], 7,47 (s, 1H), [6,78 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 6,72 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 4,18 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,83 (m), 3,76 - 3,52 (m), 3,47 (d, mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 12,3 Hz), y 3,37 (d, mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,72 (m) y 2,62 - 2,50 (m), total 2H], 2,58 (br s, 3H), [2,44 (s) y 2,42 (s), total 3H], [2,16 - 2,04 (m) y 2,04 - 1,84 (m), total 3H], 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 3H); 533,3
28	Ejemplo 13; P28, P8		[8,85 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 8,84 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 2H], 8,12 - 8,06 (m, 1H), [7,99 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz) y 7,88 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz), total 1H], [7,35 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 7,35 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 1H], 6,77 - 6,73 (m, 1H), [4,27 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 4,19 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 - 3,89 (m) y 3,76 - 3,41 (m), total 4H], [3,88 (s) y 3,86 (s), total 3H], 2,99 - 2,82 (m, 2H), [2,68 (s) y 2,65 (s), total 3H], [2,26 - 2,17 (m), 2,15 - 1,98 (m), y 1,98 - 1,83 (m), total 4H], [1,47 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 3H]; 463,3
29	Ejemplos 1 y 2 ⁸ ; P24, P7		[8,82 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 8,81 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 2H], [7,98 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz) y 7,88 - 7,84 (m), total 2H], [7,31 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 7,31 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 1H], 6,75 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), [4,27 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 4,18 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 - 3,89 (m), 3,75 - 3,61 (m), 3,58 (d, mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 12,2 Hz), 3,56 - 3,45 (m), y 3,39 (d, mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 10,5 Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,86 (s), total 3H], 2,94 - 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 2,11 (m), 2,10 - 1,94 (m), y 1,94 - 1,79 (m), total 4H], [1,47 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 3H]; 463,4

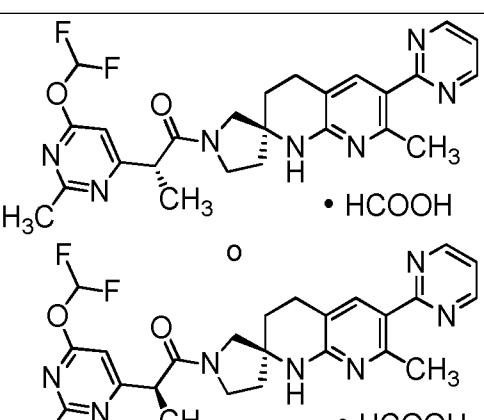
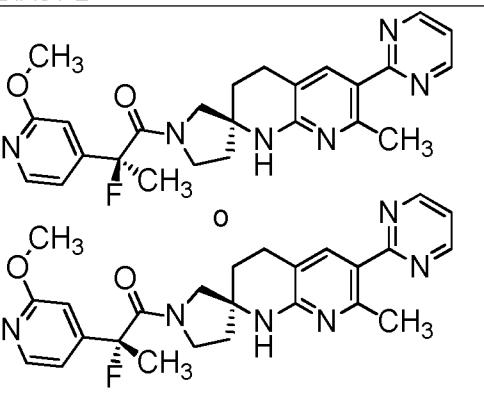
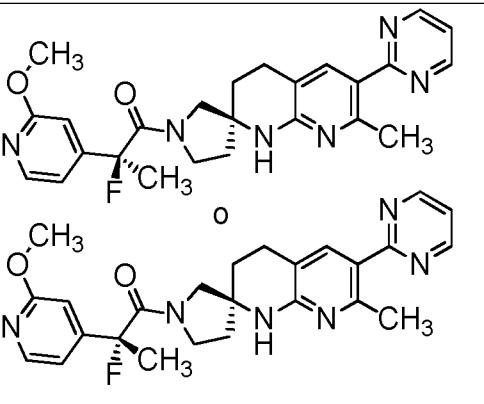
30	Ejemplos 1 y 2 ⁸ ; P24, P8		[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,00 (d, $J = 1,6$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], [7,85 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 5,0$ Hz), total 1H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,58 (m), 3,64 (d, mitad del cuarteto AB, $J = 10,9$ Hz), 3,53 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 35,4$ Hz), y 3,39 (d, mitad del cuarteto AB, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) y 2,64 - 2,56 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], 2,16 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 463,4
31	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{9,10,11} ; C66, P4		7,86 (s, 1H), [6,62 (s) y 6,59 (s), total 1H], [4,40 (s) y 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, $J = 7,0$ Hz), 3,97 - 3,85 (m), y 3,78 - 3,48 (m), total 5H], [3,96 (s) y 3,91 (s), total 3H], 2,92 - 2,77 (m, 2H), [2,60 (s), 2,58 (s), 2,56 (s), y 2,37 (s), total 6H], [2,22 - 2,11 (m) y 2,09 - 2,01 (m), total 2H], 2,01 - 1,79 (m, 2H), [1,47 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 464,4
32	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{9,10,11} ; C66, P4		[7,85 (s) y 7,84 (s), total 1H], [6,65 (s) y 6,61 (s), total 1H], [4,39 (s) y 4,39 (s), total 3H], [4,04 (q, $J = 7,1$ Hz) y 4,00 - 3,93 (m), total 1H], [3,97 (s) y 3,96 (s), total 3H], [3,88 - 3,55 (m) y 3,53 (s), total 4H], [2,94 - 2,75 (m) y 2,66 - 2,58 (m), total 2H], [2,60 (s), 2,58 (s) y 2,55 (s), total 6H], [2,15 - 2,06 (m) y 2,04 - 1,71 (m), total 4H], [1,46 (d, $J = 7,1$ Hz) y 1,44 (d, $J = 7,1$ Hz), total 3H]; 464,4

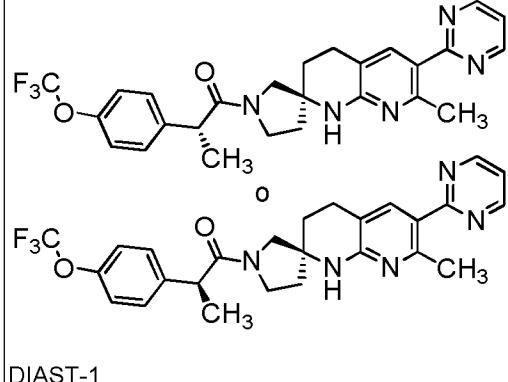
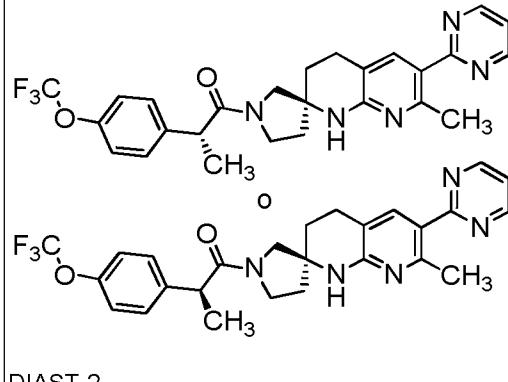
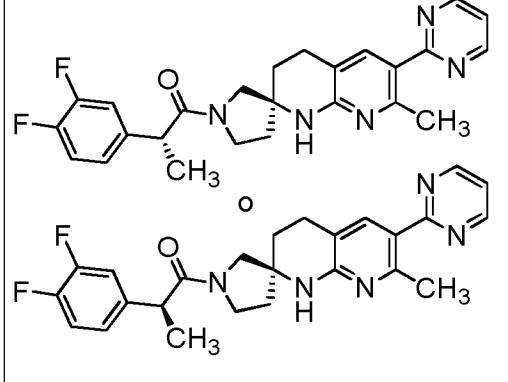
33	Ejemplo 14 ¹² ; C44, P7	<p>y</p>	<p>[8,39 br (s) y 8,00 - 7,96 (m), total 2H], 7,86 - 7,82 (m, 1H), [7,62 (br s) y 7,59 (s), total 1H], 6,79 - 6,70 (m, 1H), [4,31 - 4,22 (m) y 4,22 - 4,12 (m), total 1H], [3,98 - 3,85 (m), 3,76 - 3,43 (m), y 3,41 - 3,33 (m), total 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente], [3,88 (s), 3,88 (s), 3,88 (s), y 3,85 (s), total 3H], [2,92 - 2,72 (m) y 2,62 - 2,49 (m), total 2H], [2,49 (s) y 2,49 (br s), total 3H], [2,42 (s), 2,41 (s), 2,39 (s) y 2,39 (s), total 3H], 2,20 - 1,72 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 3H); 466,2</p>
34	Ejemplos 5 y 6 ¹³ ; P28	<p>DIAST-1</p>	<p>8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), [8,13 (br s) y 8,04 (br s), total 1H], 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), [4,38 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,27 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,57 (m), 3,52 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), 3,50 - 3,41 (m), y 3,26 (d, $J = 10,7$ Hz), total 4H], [2,99 - 2,85 (m), 2,84 - 2,74 (m), y 2,56 - 2,44 (m), total 2H], 2,67 (s, 3H), [2,20 - 2,09 (m) y 2,07 - 1,89 (m), total 3H], 1,80 - 1,71 (m, 1H), [1,42 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 482,0 (patrón de isótopo de dicloro observado)</p>
35	Ejemplos 5 y 6 ¹³ ; P28	<p>DIAST-2</p>	<p>8,86 - 8,83 (m, 2H), [8,10 (br s) y 8,07 (br s), total 1H], [7,54 - 7,50 (m) y 7,40 - 7,29 (m), total 4H], [4,36 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,25 (br q, $J = 7$ Hz), total 1H], [3,95 - 3,86 (m), 3,77 - 3,59 (m), 3,52 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), 3,38 (ddd, $J = 10,7, 8,3, 5,5$ Hz), y 3,27 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], 2,98 - 2,76 (m, 2H), [2,69 (s) y 2,67 (s), total 3H], [2,25 - 2,15 (m), 2,13 - 1,97 (m), y 1,96 - 1,79 (m), total 4H], [1,43 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 482,0 (patrón de isótopo de dicloro observado)</p>

36	Ejemplos 5 y 6 ¹⁴ ; P28, P9	 <p>DIAST-1</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,29 (br s) y 8,27 (br s), total 1H], [7,86 (s) y 7,80 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,99 (t, $J_{HF} = 54,3$ Hz) y 6,94 (t, $J_{HF} = 54,2$ Hz), total 1H], [6,88 (s) y 6,81 (s), total 1H], [4,36 (q, $J = 6,8$ Hz) y 4,28 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], 3,96 (s, 3H), [3,88 - 3,80 (m), 3,78 - 3,68 (m), 3,66 - 3,54 (m), 3,52 - 3,43 (m), y 3,27 (d, $J = 10,9$ Hz), total 4H], [2,93 - 2,81 (m), 2,79 - 2,68 (m), y 2,49 - 2,38 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m) y 2,03 - 1,83 (m), total 3H], 1,76 - 1,68 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 495,3</p>
37	Ejemplos 5 y 6 ¹⁴ ; P28, P9	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,28 (br s) y 8,14 (br s), total 1H], [7,85 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,98 (t, $J_{HF} = 54,2$ Hz) y 6,87 (t, $J_{HF} = 54,2$ Hz), total 1H], [6,84 (s) y 6,82 (s), total 1H], [4,36 (q, $J = 6,8$ Hz) y 4,25 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,95 (s) y 3,94 (s), total 3H], [3,94 - 3,84 (m), 3,76 - 3,65 (m), 3,64 - 3,55 (m), 3,48 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,1$ Hz), 3,43 - 3,36 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), y 3,25 (d, $J = 10,7$ Hz), total 4H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,19 - 1,91 (m) y 1,91 - 1,75 (m), total 4H], [1,47 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 495,3</p>
38	Ejemplos 5 y 6 ^{15,16} ; P28	 <p>DIAST-1</p>	<p>8,85 - 8,80 (m, 2H), [8,75 (s) y 8,61 (s), total 1H], [8,31 (br s) y 7,93 - 7,82 (m), total 2H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,51 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,43 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,05 - 3,94 (m) y 3,81 - 3,46 (m), total 4H], 2,98 - 2,79 (m, 2H), [2,60 (s) y 2,55 (s), total 3H], 2,26 - 1,79 (m, 4H), [1,56 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 517,2</p>

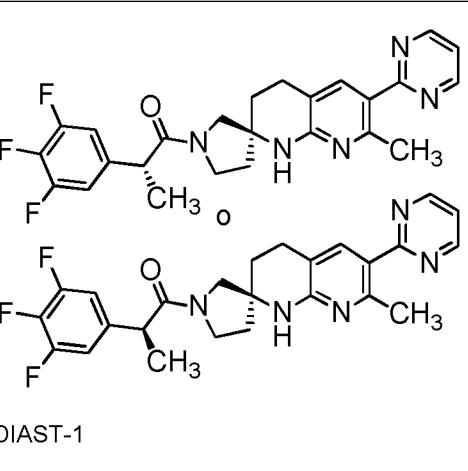
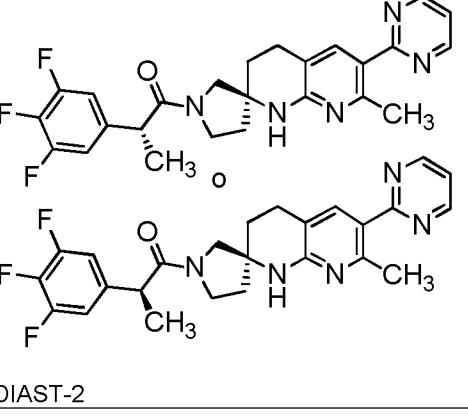
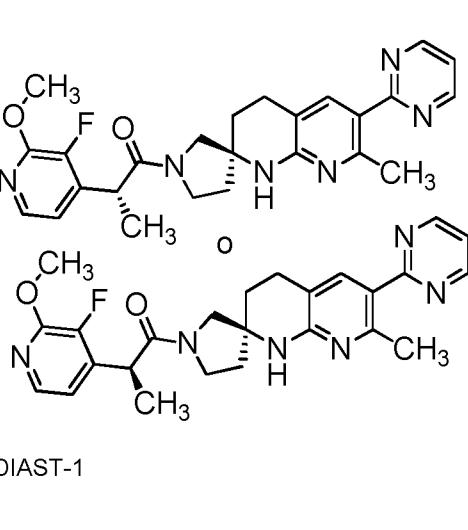
39	Ejemplos 5 y 6 ^{15,16} ; P28	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,75 (s) y 8,74 (s), total 1H], [8,36 (br s), 7,93 - 7,84 (m), y 7,82 (s), total 2H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,52 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz), total 1H], [4,00 - 3,91 (m) y 3,81 - 3,48 (m), total 4H], [2,96 - 2,79 (m) y 2,73 - 2,60 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,21 - 2,09 (m) y 2,08 - 1,80 (m), total 4H], [1,53 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 517,2</p>
40	Ejemplos 5 y 6 ^{17,18} ; P28	 <p>DIAST-1</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,49 (s) y 8,47 (s), total 1H], [7,86 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,96 (s) y 6,89 (s), total 1H], [4,25 (q, $J = 6,8$ Hz) y 4,17 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,99 (s, 3H), [3,88 - 3,79 (m) y 3,77 - 3,68 (m), total 1H], [3,67 - 3,56 (m), 3,51 - 3,39 (m), y 3,24 (d, $J = 10,6$ Hz), total 3H], [2,94 - 2,73 (m) y 2,56 - 2,45 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 2,03 (m), 2,03 - 1,92 (m), y 1,92 - 1,84 (m), total 3H], 1,78 - 1,71 (m, 1H), [1,46 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 513,3</p>
41	Ejemplos 5 y 6 ^{17,18} ; P28	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,48 (s) y 8,34 (s), total 1H], [7,85 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,91 (s) y 6,89 (s), total 1H], [4,25 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,12 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,98 (s) y 3,97 (s), total 3H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,63 (m), 3,63 - 3,56 (m), 3,47 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), 3,40 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), y 3,21 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], 2,92 - 2,70 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,20 - 2,09 (m) y 2,09 - 1,76 (m), total 4H], [1,48 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 513,3</p>

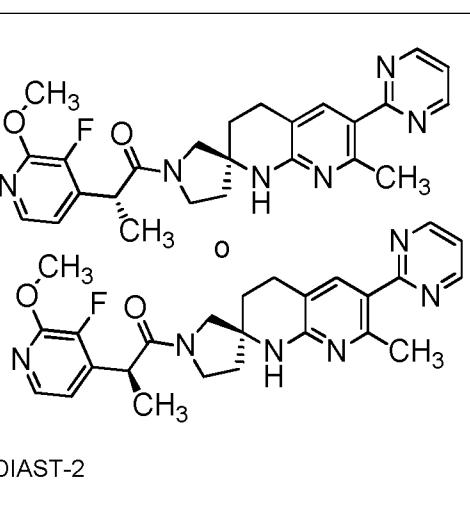
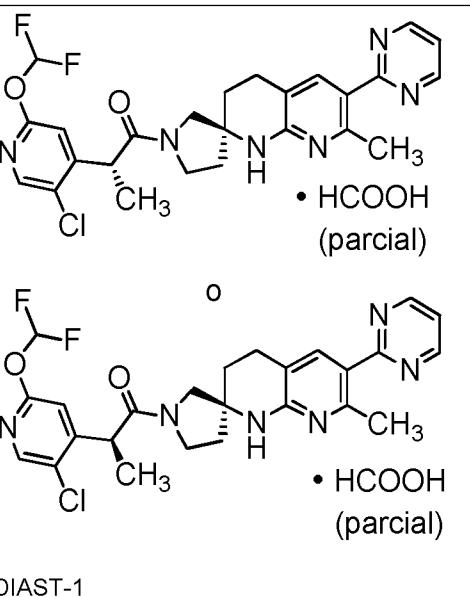
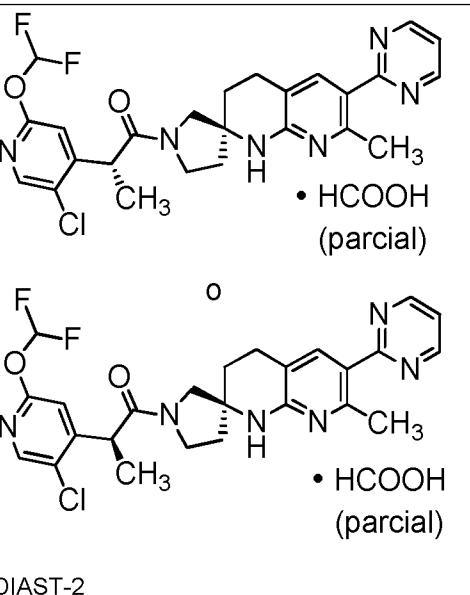
42	Ejemplos 5 y 6 ¹⁹ ; P28	 <p>DAIEST-1</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,80 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,84 (s) y 7,78 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 7,13 - 7,00 (m, 3H), [3,97 - 3,80 (m), 3,75 - 3,66 (m), 3,63 - 3,50 (m), 3,44 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), y 3,36 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 5H], [3,87 (s) y 3,86 (s), total 3H], [2,90 - 2,81 (m), 2,74 - 2,64 (m), y 2,46 - 2,35 (m), total 2H], [2,56 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,14 - 2,02 (m) y 2,00 - 1,84 (m), total 3H], 1,69 - 1,62 (m, 1H), [1,38 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 462,2</p>
43	Ejemplos 5 y 6 ¹⁹ ; P28	 <p>DAIEST-2</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,83 (br s) y 7,82 (br s), total 1H], [7,30 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 7,10 - 6,87 (m, 3H), [3,96 - 3,79 (m), 3,72 - 3,54 (m), 3,50 - 3,41 (m), y 3,34 (d, $J = 10,8$ Hz), total 5H], [3,86 (s) y 3,74 (s), total 3H], 2,91 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 1,91 (m) y 1,91 - 1,72 (m), total 4H], [1,39 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 462,3</p>
44	Ejemplos 5 y 6 ^{20,21} ; P28	 <p>DAIEST-1</p>	<p>8,82 (br d, $J = 4,9$ Hz, 2H), [7,91 (s) y 7,90 (s), total 1H], [7,66 (t, $J_{HF} = 71,9$ Hz) y 7,61 (t, $J_{HF} = 71,9$ Hz), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,86 (s) y 6,82 (s), total 1H], [4,16 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz), total 1H], [3,97 - 3,87 (m), 3,80 - 3,60 (m), y 3,55 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,3$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 13,7$ Hz), total 4H], 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), [2,58 (s) y 2,45 (s), total 3H], 2,25 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), [1,52 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 496,3</p>

45 Ejemplos 5 y 6 ^{20,21} ; P28	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,4 - 8,2 (br s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), [7,67 (t, $J_{HF} = 71,9$ Hz) y 7,66 (t, $J_{HF} = 71,9$ Hz), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,88 (s) y 6,85 (s), total 1H], [4,16 (q, $J = 7,1$ Hz) y 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz), total 1H], [3,92 - 3,51 (m), 3,65 (s) y 3,55 (br s), total 4H], [2,97 - 2,79 (m) y 2,76 - 2,6 (m), total 2H], [2,65 (s), 2,61 (s), 2,60 (s), y 2,59 (s), total 6H], [2,20 - 2,09 (m) y 2,08 - 1,76 (m), total 4H], 1,53 - 1,45 (m, 3H); 496,2</p>
46 Ejemplos 5 y 6 ²² ; P28, P10	 <p>DIAST-1</p>	<p>8,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), [7,84 (s) y 7,73 (s), total 1H], 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), [7,02 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Hz) y 6,99 (dd, $J = 5,4, 1,6$ Hz), total 1H], [6,86 (br s) y 6,81 (br s), total 1H], [3,94 (s) y 3,93 (s), total 3H], [3,72 - 3,43 (m) y 3,37 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [2,92 - 2,77 (m), 2,65 - 2,56 (m), 2,15 - 1,87 (m), y 1,62 - 1,44 (m), total 6H], [2,56 (s) y 2,55 (s), total 3H], [1,83 (d, $J_{HF} = 23,4$ Hz) y 1,80 (d, $J_{HF} = 23,4$ Hz), total 3H]; 463,3</p>
47 Ejemplos 5 y 6 ²² ; P28, P10	 <p>DIAST-2</p>	<p>8,81 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), [8,18 (d, $J = 5,4$ Hz) y 8,04 (d, $J = 5,4$ Hz), total 1H], [7,84 (s) y 7,83 (s), total 1H], 7,33 - 7,27 (m, 1H), [7,01 (br d, $J = 5,2$ Hz) y 6,88 (br d, $J = 5,4$ Hz), total 1H], [6,85 (br s) y 6,74 (br s), total 1H], [4,05 - 3,43 (m) y 3,40 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [3,93 (s) y 3,76 (s), total 3H], 2,90 - 2,65 (m, 2H), [2,57 (s) y 2,57 (s), total 3H], 2,09 - 1,75 (m, 4H), [1,84 (d, $J_{HF} = 23,1$ Hz) y 1,79 (d, $J_{HF} = 23,4$ Hz), total 3H]; 463,3</p>

48	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²³ ; P28		[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,80 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,84 (s) y 7,75 (s), total 1H], [7,45 (br d, $J = 8,7$ Hz), total 2H], y 7,40 (br d, $J = 8,7$ Hz), total 2H], [7,30 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 7,28 - 7,24 (m, 2H), [4,05 (q, $J = 6,9$ Hz) y 3,96 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,71 (ddd, $J = 12,5, 8,6, 5,8$ Hz), 3,63 - 3,51 (m), y 3,45 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), total 4H], [2,93 - 2,78 (m), 2,69 - 2,60 (m), 2,35 - 2,24 (m), 2,14 - 2,02 (m), 2,00 - 1,84 (m), y 1,66 - 1,59 (m), total 6H], [2,56 (s) y 2,54 (s), total 3H], [1,43 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 498,1
49	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²³ ; P28		[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,84 (s) y 7,83 (s), total 1H], [7,43 (br d, $J = 8,7$ Hz) y 7,37 (br d, $J = 8,7$ Hz), total 2H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,25 (br d, $J = 8,3$ Hz) y 7,16 (br d, $J = 8,3$ Hz), total 2H], [4,04 (q, $J = 6,9$ Hz), 4,00 - 3,88 (m), 3,72 - 3,63 (m), 3,60 (br d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), 3,50 - 3,42 (m), 3,44 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,0$ Hz), y 3,35 - 3,3 (m, asumido; oscurecido en gran parte por el pico de solvente), total 5H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 2,08 (m), 2,06 - 1,92 (m), y 1,92 - 1,73 (m), total 4H], [1,44 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 498,1
50	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁴ ; P28		8,84 - 8,78 (m, 2H), [7,88 (s) y 7,83 (s), total 1H], [7,35 - 7,19 (m) y 7,19 - 7,08 (m), total 4H], [4,01 (q, $J = 7,0$ Hz) y 3,94 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,66 - 3,52 (m), 3,46 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), y 3,38 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [2,95 - 2,69 (m) y 2,56 - 2,44 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], 2,15 - 1,84 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), [1,41 (d, $J = 7,1$ Hz) y 1,39 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 450,2

51	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁴ ; P28	<p>DIAST-2</p>	[8,82 (d, $J = 4,8$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,85 (s) y 7,84 (s), total 1H], 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,02 (m, 3H), [4,01 (q, $J = 6,9$ Hz), 3,96 - 3,87 (m), 3,74 - 3,62 (m), 3,53 - 3,45 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 57,6$ Hz), y 3,36 (d, $J = 10,6$ Hz), total 5H], 2,92 - 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,18 - 2,09 (m), 2,07 - 1,92 (m), y 1,92 - 1,74 (m), total 4H], [1,42 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 450,2
52	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁵ ; P28	<p>DIAST-1</p>	8,83 - 8,79 (m, 2H), [7,84 (s) y 7,82 (s), total 1H], 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), [4,28 (q, $J = 6,7$ Hz) y 4,20 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,76 - 3,55 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 32,0$ Hz), y 3,39 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [2,95 - 2,75 (m) y 2,67 - 2,55 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], 2,15 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), [1,43 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 468,2
53	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁵ ; P28	<p>DIAST-2</p>	8,86 - 8,78 (m, 2H), [7,85 (s) y 7,83 (s), total 1H], [7,37 - 7,15 (m) y 7,08 - 6,97 (m), total 3H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,16 (q, $J = 6,6$ Hz), total 1H], [3,99 - 3,89 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,57 - 3,49 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,3$ Hz, $\Delta v_{AB} = 45,4$ Hz), y 3,37 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], 2,93 - 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], 2,21 - 1,76 (m, 4H), [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 468,2
54	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4; P28		[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 7,86 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 3,90 - 3,59 (m, 3H), [3,75 (s), 3,70 (s), y 3,63 (s), total 2H], 3,58 - 3,46 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,58 (br s, 3H), 2,24 - 1,84 (m, 4H); 454,2

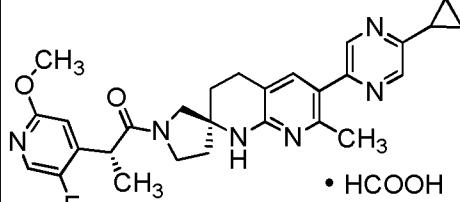
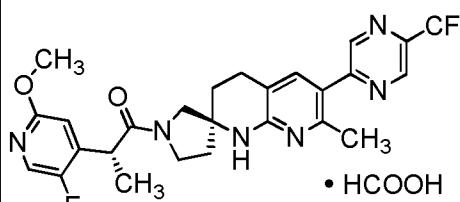
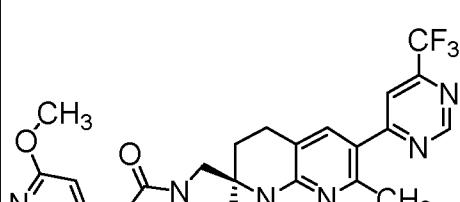
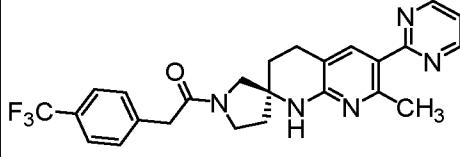
55	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁶ ; P28	 <p>DIAST-1</p>	[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 7,87 (br s, 1H), [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,14 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Hz) y 7,07 (dd, $J = 8,8, 6,6$ Hz), total 2H], [4,02 (q, $J = 6,9$ Hz), 3,98 - 3,88 (m), 3,77 - 3,62 (m), 3,59 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), 3,54 (ddd, $J = 10,6, 8,4, 4,9$ Hz), 3,44 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), y 3,40 (d, $J = 10,7$ Hz), total 5H], 2,92 - 2,79 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,08 - 1,93 (m), y 1,93 - 1,80 (m), total 4H], [1,43 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 468,2
56	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ²⁶ ; P28	 <p>DIAST-2</p>	[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,88 (br s) y 7,85 (br s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 7,19 - 7,10 (m, 2H), [4,02 (q, $J = 6,9$ Hz) y 3,96 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,92 - 3,84 (m), 3,77 - 3,57 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 25,6$ Hz), y 3,38 (d, $J = 10,7$ Hz), total 4H], [2,95 - 2,75 (m) y 2,68 - 2,58 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,15 - 2,04 (m) y 2,03 - 1,85 (m), total 3H], 1,81 - 1,74 (m, 1H), [1,41 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 468,2
57	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{27,28} ; P28	 <p>DIAST-1</p>	[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 7,89 (dd, $J = 5,2, 5,2$ Hz, 1H), [7,85 (br s) y 7,81 (br s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,95 (dd, $J = 5, 5$ Hz) y 6,91 (dd, $J = 5, 5$ Hz), total 1H], [4,35 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,26 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,00 (s) y 3,99 (s), total 3H], [3,92 - 3,84 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,48 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 38,4$ Hz), y 3,42 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [2,94 - 2,72 (m) y 2,64 - 2,50 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,15 - 2,03 (m) y 2,03 - 1,84 (m), total 3H], 1,79 - 1,72 (m, 1H), [1,44 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 463,2

58	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{27,28} ; P28	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,89 (d, $J = 5,3$ Hz) y 7,87 - 7,82 (m), total 2H], 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), [6,92 (dd, $J = 5, 5$ Hz) y 6,88 (dd, $J = 5, 5$ Hz), total 1H], [4,34 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,23 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,99 (s) y 3,85 (s), total 3H], [3,98 - 3,88 (m), 3,79 - 3,61 (m), 3,52 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 45,6$ Hz), 3,48 - 3,40 (m), y 3,35 - 3,26 (m, asumido; oscurecido en gran parte por el pico de solvente), total 4H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m) y 2,10 - 1,76 (m), total 4H], [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 463,3</p>
59	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{29,30,31} ; P28	 <p>DIAST-1</p>	<p>[8,83 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,36 (v br s, 0,5 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [8,25 (s) y 8,10 (s), total 1H], [7,88 (br s) y 7,87 (br s), total 1H], [7,51 (t, $J_{HF} = 72,6$ Hz) y 7,49 (t, $J_{HF} = 72,6$ Hz), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,00 (s) y 7,00 (s), total 1H], [4,37 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,29 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,00 - 3,91 (m), 3,79 - 3,53 (m), 3,51 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,47 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) y 2,55 (s), total 3H], 2,23 - 1,80 (m, 4H), [1,50 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 515,2 (patrón de isótopo de cloro observado)</p>
60	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{29,30,31} ; P28	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,30 (br s, 0,5 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [8,25 (s) y 8,24 (s), total 1H], [7,92 (br s) y 7,88 (br s), total 1H], [7,52 (t, $J_{HF} = 72,6$ Hz) y 7,51 (t, $J_{HF} = 72,7$ Hz), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,03 (s) y 6,99 (s), total 1H], [4,39 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,31 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,95 - 3,86 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,55 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,4$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 13,5$ Hz), y 3,46 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [2,96 - 2,78 (m) y 2,69 - 2,59 (m), total 2H], [2,60 (s) y 2,59 (s), total 3H], [2,19 - 2,09 (m) y 2,07 - 1,79 (m), total 4H], [1,48 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 515,2 (patrón de isótopo de cloro observado)</p>

61	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{32,31} ; P28, P11	<p>DIAST-1</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,40 (v br s, 0,5 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,86 (br s) y 7,85 (br s), total 1H], 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), [6,83 (t, $J_{HF} = 74,1$ Hz) y 6,74 (t, $J_{HF} = 74,2$ Hz), total 1H], [6,78 - 6,76 (m), 6,64 - 6,59 (m), y 6,47 (dd, $J = 2,2$ Hz), total 2H], 6,70 - 6,67 (m, 1H), [3,96 (q, $J = 7,0$ Hz), 3,92 - 3,82 (m), 3,76 - 3,55 (m), 3,50 - 3,40 (m), 3,47 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,0$ Hz), y 3,38 (d, $J = 10,7$ Hz), total 5H], [3,80 (s) y 3,69 (s), total 3H], 2,91 - 2,75 (m, 2H), [2,59 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,18 - 2,08 (m), 2,08 - 1,91 (m), y 1,91 - 1,73 (m), total 4H], [1,42 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 510,3</p>
62	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{32,31} ; P28, P11	<p>DIAST-1</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,42 (v br s, 0,5 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,87 (s) y 7,79 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,84 (t, $J_{HF} = 74,2$ Hz) y 6,82 (t, $J_{HF} = 74,1$ Hz), total 1H], [6,80 - 6,77 (m) y 6,77 - 6,73 (m), total 1H], [6,73 - 6,70 (m) y 6,68 - 6,65 (m), total 1H], 6,63 - 6,60 (m, 1H), [3,97 (q, $J = 6,8$ Hz), 3,92 - 3,83 (m), 3,71 (ddd, $J = 12,4, 8,5, 5,8$ Hz), 3,64 - 3,50 (m), 3,46 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), y 3,35 (d, $J = 10,8$ Hz), total 5H], [3,81 (s) y 3,79 (s), total 3H], [2,94 - 2,78 (m), 2,74 - 2,63 (m), 2,43 - 2,32 (m), 2,15 - 2,02 (m), y 2,01 - 1,83 (m), total 5H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 3H); 510,3</p>
63	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{33,34,35} ; P28	<p>DIAST-1</p> <p>DIAST-2</p>	<p>8,84 - 8,80 (m, 2H), 8,40 (v br s, 0,5 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [8,35 (s) y 8,22 (s), total 1H], [7,87 (br s) y 7,86 (br s), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,19 (s) y 7,18 (s), total 1H], [4,41 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,33 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,02 - 3,92 (m) y 3,79 - 3,47 (m), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,24 - 2,15 (m), 2,15 - 2,04 (m), y 2,04 - 1,80 (m), total 4H], [1,52 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,46 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 533,2 (patrón de isótopo de cloro observado)</p>

64	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{33,34,35} ; P28	<p style="text-align: center;">• HCOOH (parcial)</p> <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,36 (s) y 8,34 (s), total 1H], 8,29 (v br s, 0,75 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,93 (s) y 7,89 (s), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,32 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,22 (s) y 7,17 (s), total 1H], [4,43 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,35 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m), 3,77 - 3,60 (m), 3,60 - 3,52 (m), y 3,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 10,3$ Hz), total 4H], [2,97 - 2,79 (m) y 2,72 - 2,60 (m), total 2H], [2,60 (s) y 2,59 (s), total 3H], [2,21 - 2,09 (m) y 2,09 - 1,80 (m), total 4H], [1,50 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 533,2 (patrón de isótopo de cloro observado)</p>
65	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{36,31} ; C77	<p style="text-align: center;">• HCOOH (parcial)</p> <p style="text-align: center;">ENT-1</p>	<p>[7,94 (s) y 7,91 (s), total 1H], [7,64 (d, $J = 8,0$ Hz) y 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz), total 2H], [7,49 (d, $J = 8,2$ Hz) y 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz), total 2H], [4,40 (s) y 4,40 (s), total 3H], [3,92 - 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,63 (m), 3,63 (s), y 3,55 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 15,9$ Hz), total 6H], 2,95 - 2,72 (m, 2H), 2,63 (br s, 3H), [2,24 - 2,00 (m) y 2,00 - 1,83 (m), total 4H]; 472,3</p>
66	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{36,31} ; C77	<p style="text-align: center;">• HCOOH (parcial)</p> <p style="text-align: center;">ENT-2</p>	<p>8,42 (br s, 0,8 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,88 (s) y 7,86 (s), total 1H], [7,64 (d, $J = 8,1$ Hz) y 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz), total 2H], [7,49 (d, $J = 8,1$ Hz) y 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz), total 2H], [4,40 (s) y 4,39 (s), total 3H], [3,91 - 3,75 (m), 3,85 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,62 (m), 3,61 (s), y 3,53 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 16,9$ Hz), total 6H], 2,95 - 2,69 (m, 2H), 2,60 (br s, 3H), [2,22 - 2,01 (m) y 2,01 - 1,81 (m), total 4H]; 472,3</p>

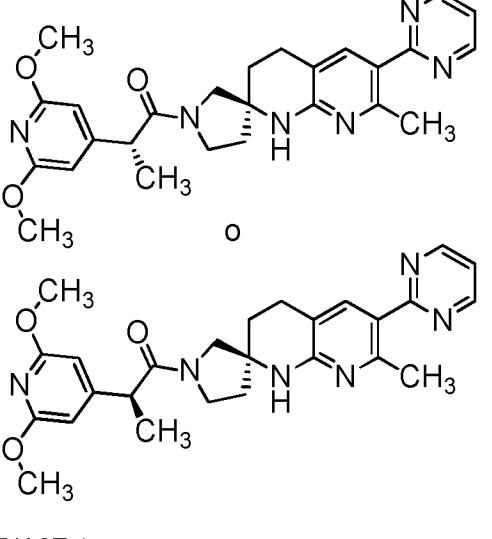
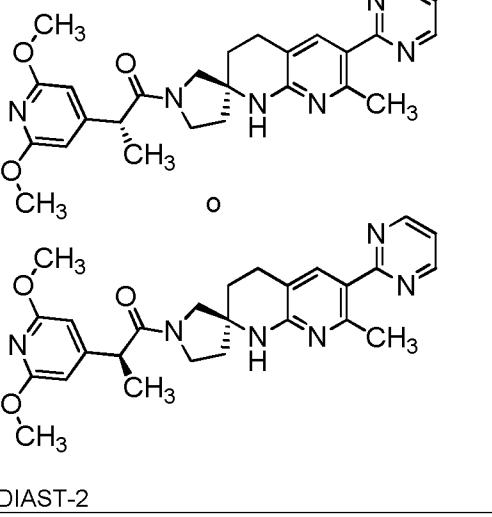
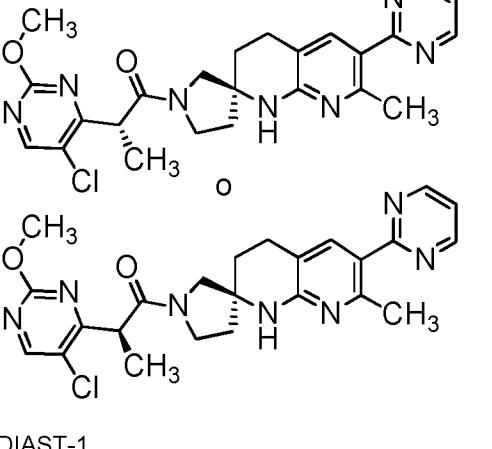
67	Ejemplo 18 ³⁷ ; P27, P7		[8,54 (s) y 8,54 (s), total 2H], 8,39 (v br s, 0,8 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [8,00 (d, J = 1,6 Hz) y 7,98 (d, J = 1,7 Hz), total 1H], [7,84 (s) y 7,79 (s), total 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) y 4,19 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,98 (s) y 3,98 (s), total 3H], [3,93 - 3,82 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, J = 12,4 Hz), y 3,39 (d, J = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,74 (m) y 2,64 - 2,50 (m), total 2H], [2,55 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m), 2,05 - 1,84 (m), y 1,84 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) y 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 493,3
68	Ejemplo 67; P27, P7		8,78 (s, 1H), 8,51 (v br s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), [8,00 (d, J = 1,7 Hz,) y 7,98 (d, J = 1,7 Hz), total 1H], [7,39 (br s) y 7,36 (br s), total 1H], [6,79 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 4,9 Hz), total 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) y 4,20 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, J = 12,2 Hz), y 3,40 (d, J = 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,93 - 2,73 (m) y 2,64 - 2,52 (m), total 2H], [2,26 (s) y 2,23 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,84 (m), y 1,83 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) y 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 548,3
69	Ejemplo 67; P27, P7		8,03 - 7,95 (m, 3H), [7,90 (s) y 7,87 (s), total 1H], [6,79 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 4,9 Hz), total 1H], 4,33 - 4,19 (m, 1H), [4,00 - 3,81 (m), 3,80 - 3,59 (m), y 3,44 (d, J = 11,0 Hz), total 4H], 3,88 (s, 3H), [3,07 - 2,87 (m) y 2,84 - 2,72 (m), total 2H], [2,47 (s) y 2,45 (s), total 3H], [2,33 - 2,19 (m) y 2,15 - 1,88 (m), total 4H], [1,46 (d, J = 6,9 Hz) y 1,46 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 548,3

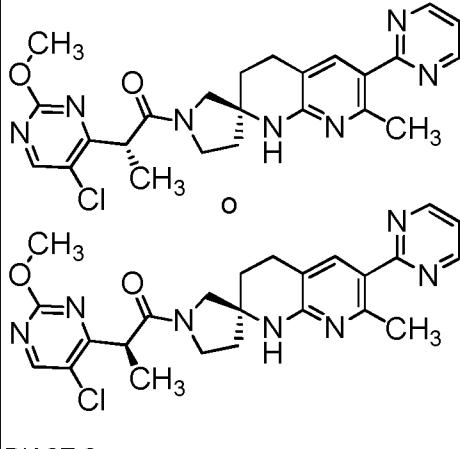
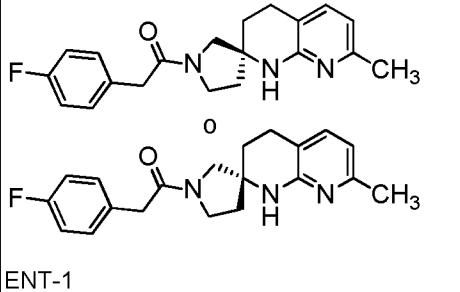
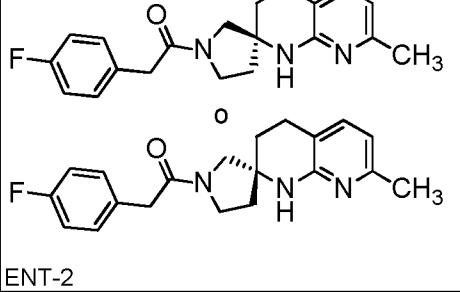
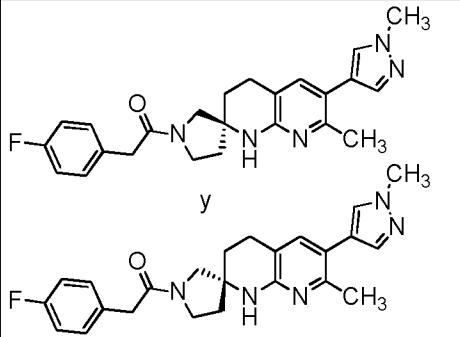
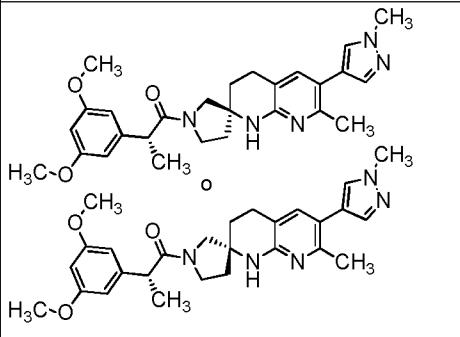
70	Ejemplo 67; P27, P7		• HCOOH (parcial)
71	Ejemplo 67; P27, P7		• HCOOH (parcial)
72	Ejemplo 67; P27, P7		9,30 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), [7,71 (s) y 7,69 (s), total 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) y 6,73 (d, J = 4,9 Hz), total 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) y 4,19 (q, J = 6,8 Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,55 (m), 3,48 (d, componente del cuarteto AB, J = 12,3 Hz), y 3,39 (d, J = 10,6 Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,96 - 2,76 (m) y 2,66 - 2,55 (m), total 2H], [2,49 (s) y 2,47 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,85 (m), y 1,84 - 1,74 (m), total 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) y 1,44 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 531,3
73	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4; P28		[8,82 (d, J = 4,9 Hz) y 8,81 (d, J = 4,9 Hz), total 2H], [7,87 (s) y 7,85 (s), total 1H], [7,64 (d, J = 8,2 Hz) y 7,61 (d, J = 8,4 Hz), total 2H], [7,49 (d, J = 8,2 Hz) y 7,46 (d, J = 8,1 Hz), total 2H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) y 7,31 (t, J = 4,9 Hz), total 1H], [3,91 - 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 - 3,62 (m), 3,62 (s), y 3,54 (cuarteto AB, JAB = 12,2 Hz, ΔvAB = 18,3 Hz), total 6H], 2,95 - 2,70 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 2H); 468,2

74	14^{38}		<p>8,82 (br d, $J = 5$ Hz, 2H), 8,6 (v br s, integración incierta; se asume que es una sal de formiato), [7,99 (d, $J = 1,7$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], [7,91 (s) y 7,86 (s), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,27 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,20 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,40 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [2,96 - 2,75 (m) y 2,66 - 2,53 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,58 (s), total 3H], [2,18 - 2,07 (m) y 2,05 - 1,85 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 466,3</p>
75	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ³⁹ , P28, P12	 DAIEST-1	<p>[8,82 (d, $J = 4,8$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,22 - 8,20 (m) y 8,11 - 8,08 (m), total 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,21 (d, $J = 4,7$ Hz) y 7,20 (d, $J = 4,7$ Hz), total 1H], [4,38 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,30 (q, $J = 7,0$ Hz), total 1H], [4,03 - 3,92 (m), 3,77 - 3,54 (m), y 3,52 - 3,45 (m), total 4H], 2,96 - 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,24 - 2,14 (m), 2,14 - 1,95 (m), y 1,95 - 1,80 (m), total 4H], [1,53 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 517,2</p>
76	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ³⁹ , P28, P12	 DAIEST-2	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,23 - 8,21 (m) y 8,21 - 8,19 (m), total 1H], [7,85 (s) y 7,83 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,24 (d, $J = 4,7$ Hz) y 7,20 (d, $J = 4,7$ Hz), total 1H], [4,39 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,32 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m) y 3,78 - 3,46 (m), total 4H], [2,95 - 2,78 (m) y 2,75 - 2,63 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,19 - 2,07 (m) y 2,07 - 1,80 (m), total 4H], [1,51 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 517,3</p>

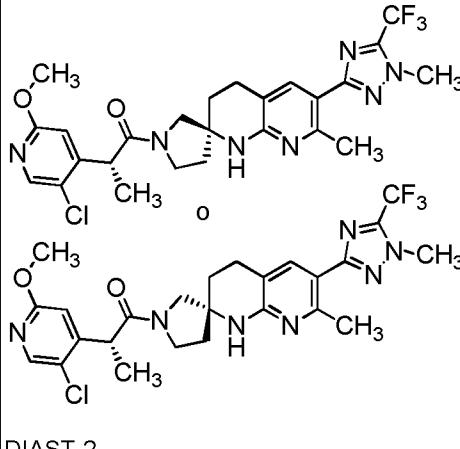
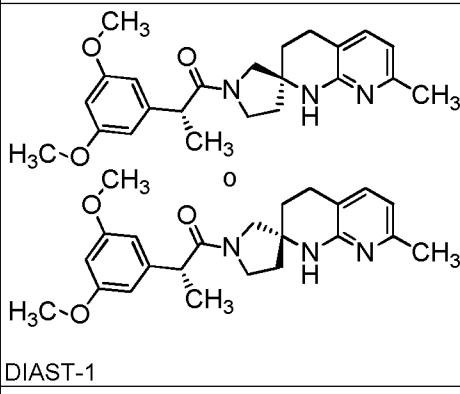
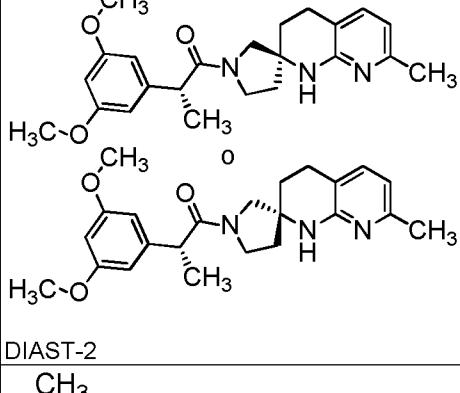
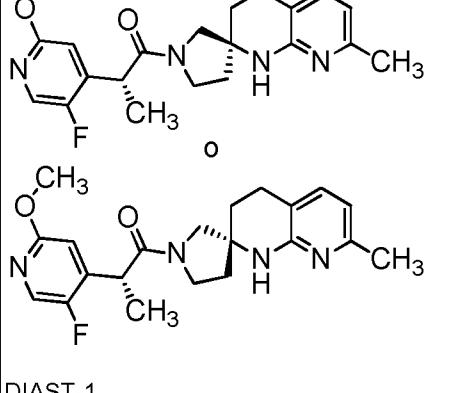
77	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{40,31} ; P28, P13	<p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: right;">• HCOOH (parcial)</p> <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	<p>[8,83 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,33 (br s, 0,4 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [8,09 (d, $J = 1,4$ Hz) y 7,97 (d, $J = 1,4$ Hz), total 1H], [7,90 (s) y 7,88 (s), total 1H], [7,47 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz) y 7,44 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz), total 1H], [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,00 (d, $J = 4,8$ Hz) y 6,99 (d, $J = 4,8$ Hz), total 1H], [4,34 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,25 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,02 - 3,92 (m), 3,77 - 3,55 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,46 (d, componente del cuarteto AB, $J = 10,6$ Hz), total 4H], 2,95 - 2,78 (m, 2H), [2,60 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,24 - 2,14 (m) y 2,14 - 1,81 (m), total 4H], [1,51 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,46 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 499,2</p>
78	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{40,31} ; P28, P13	<p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: right;">• HCOOH</p> <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,32 (br s, 1H), [8,11 (d, $J = 1,4$ Hz) y 8,09 (d, $J = 1,4$ Hz), total 1H], [7,91 (s) y 7,88 (s), total 1H], 7,47 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz, 1H), [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,03 (d, $J = 4,8$ Hz) y 6,98 (d, $J = 4,8$ Hz), total 1H], [4,35 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,28 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,96 - 3,87 (m), 3,78 - 3,60 (m), 3,54 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,4$ Hz, $\Delta v_{AB} = 19,8$ Hz), y 3,47 (d, componente del cuarteto AB, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [2,96 - 2,79 (m) y 2,73 - 2,61 (m), total 2H], [2,60 (s) y 2,58 (s), total 3H], [2,19 - 2,08 (m) y 2,07 - 1,78 (m), total 4H], [1,49 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 499,3</p>
79	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{41,42} ; P28	<p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: right;">• HCOOH</p> <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	<p>8,84 - 8,80 (m, 2H), [8,61 (br s) y 8,49 (br s), total 1H], [7,91 (d, $J = 5,4$ Hz) y 7,90 (d, $J = 5,4$ Hz), total 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,32 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,46 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,39 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,04 - 3,95 (m), 3,75 (d, $J = 10,6$ Hz), 3,73 - 3,61 (m), 3,53 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,3$ Hz, $\Delta v_{AB} = 39,4$ Hz), y 3,52 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], 2,96 - 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,54 (s), total 3H], [2,23 - 2,14 (m), 2,14 - 1,96 (m), y 1,96 - 1,80 (m), total 4H], [1,56 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz), total 3H]; 501,3</p>

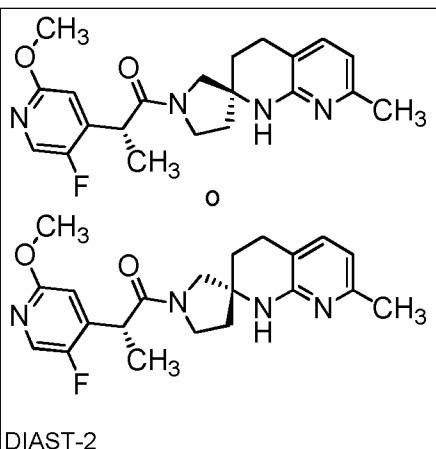
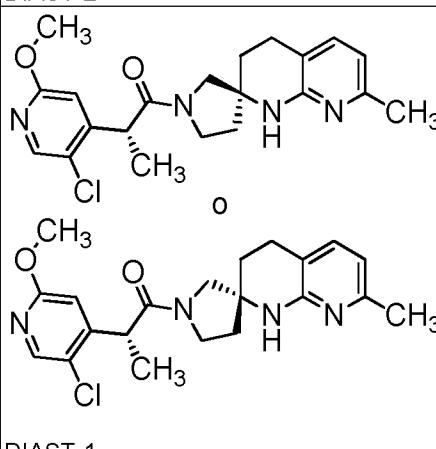
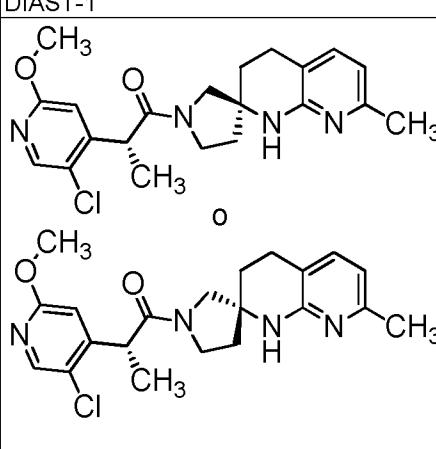
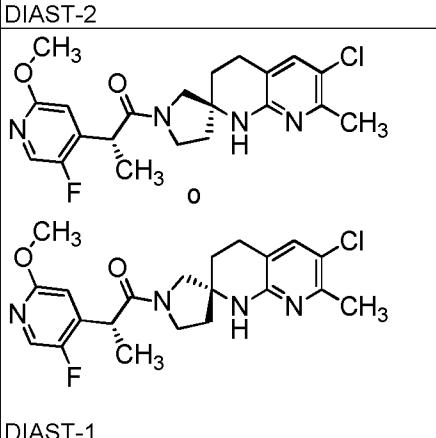
80	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{41,42,31} ; P28	<p style="text-align: center;">DAIEST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,42 (br s, 2H), [7,93 (d, $J = 1,8$ Hz) y 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz), total 1H], [7,90 (s) y 7,85 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,54 (d, $J = 4,8$ Hz) y 6,50 (d, $J = 4,8$ Hz), total 1H], [4,24 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,15 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,78 - 3,68 (m), 3,67 - 3,52 (m), 3,51 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), y 3,36 (d, $J = 10,8$ Hz), total 4H], [3,04 (s) y 3,04 (s), total 6H], [2,95 - 2,82 (m), 2,82 - 2,71 (m), y 2,55 - 2,45 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,19 - 2,06 (m), 2,04 - 1,94 (m), y 1,94 - 1,85 (m), total 3H], 1,81 - 1,71 (m, 1H), [1,44 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 476,3</p>
81	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{43,31} ; P28, P14	<p style="text-align: center;">DAIEST-1</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,42 (br s, 2H), [7,93 (d, $J = 1,8$ Hz) y 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz), total 1H], [7,90 (s) y 7,85 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,54 (d, $J = 4,8$ Hz) y 6,50 (d, $J = 4,8$ Hz), total 1H], [4,24 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,15 (q, $J = 6,8$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,78 - 3,68 (m), 3,67 - 3,52 (m), 3,51 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), y 3,36 (d, $J = 10,8$ Hz), total 4H], [3,04 (s) y 3,04 (s), total 6H], [2,95 - 2,82 (m), 2,82 - 2,71 (m), y 2,55 - 2,45 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,19 - 2,06 (m), 2,04 - 1,94 (m), y 1,94 - 1,85 (m), total 3H], 1,81 - 1,71 (m, 1H), [1,44 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 476,3</p>
82	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ⁴³ ; P28, P14	<p style="text-align: center;">DAIEST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,92 (d, $J = 1,8$ Hz) y 7,79 (d, $J = 1,9$ Hz), total 1H], 7,84 (br s, 1H), [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 6,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), [4,23 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,14 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,97 - 3,88 (m), 3,73 - 3,63 (m), 3,54 (cuarteto AB, $J_{AB} = 12,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 33,9$ Hz), 3,51 - 3,43 (m), y 3,38 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], [3,04 (s) y 3,02 (s), total 6H], 2,94 - 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,09 - 1,93 (m), y 1,93 - 1,76 (m), total 4H], [1,46 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 476,3</p>

83	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{44,45} ; P28	 DIAST-1	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,89 (s) y 7,82 (s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,30 (s) y 6,26 (s), total 2H], 3,95 - 3,80 (m, 1H), [3,90 (s) y 3,89 (s), total 6H], [3,75 - 3,65 (m), 3,64 - 3,49 (m), 3,46 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), y 3,35 - 3,3 (m, asumido; oscurecido en gran parte por el pico de solvente), total 4H], [2,94 - 2,78 (m), 2,77 - 2,67 (m), y 2,50 - 2,39 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,14 - 2,03 (m), 2,01 - 1,83 (m), y 1,74 - 1,67 (m), total 4H], 1,41 - 1,34 (m, 3H); 475,3</p>
84	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{44,45} ; P28	 DIAST-2	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,85 (s) y 7,84 (s), total 1H], 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), [6,27 (s) y 6,22 (s), total 2H], 3,95 - 3,78 (m, 1H), [3,89 (s) y 3,81 (s), total 6H], [3,73 - 3,54 (m), 3,50 - 3,39 (m), y 3,38 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], 2,91 - 2,76 (m, 2H), [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,16 - 1,91 (m) y 1,91 - 1,75 (m), total 4H], [1,39 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 475,3</p>
85	Ejemplos 5 y 6 ⁴⁶ ; P28, P15	 DIAST-1	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [8,51 (s) y 8,40 (s), total 1H], [7,87 (br s) y 7,85 (br s), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,42 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,35 (q, $J = 7,0$ Hz), total 1H], 4,01 (s, 3H), [3,94 - 3,85 (m), 3,80 - 3,70 (m), 3,70 - 3,60 (m), 3,60 - 3,49 (m), y 3,44 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], 2,96 - 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,25 - 2,16 (m), 2,15 - 1,96 (m), y 1,96 - 1,81 (m), total 4H], [1,56 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 480,3 (patrón de isótopo de cloro observado)</p>

86	Ejemplos 5 y 6 ⁴⁶ ; P28, P15		[8,81 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 8,81 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 2H], [8,52 (s) y 8,50 (s), total 1H], [7,86 (br s) y 7,83 (br s), total 1H], [7,31 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 7,31 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz), total 1H], [4,43 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 4,37 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz), total 1H], 4,01 (s, 3H), [3,90 - 3,81 (m), 3,77 - 3,51 (m), y 3,44 (d, componente del cuarteto AB, <i>J</i> = 10,6 Hz), total 4H], [2,95 - 2,78 (m) y 2,69 - 2,57 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,20 - 2,09 (m) y 2,08 - 1,78 (m), total 4H], [1,53 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 1,52 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 3H]; 480,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
87	Ejemplos 3 y 4 ^{47,48} ; C72		1,82 minutos ⁴⁹ ; 362,5 [M+Na ⁺]
88	Ejemplos 3 y 4 ^{47,48} ; C72		2,33 minutos ⁴⁹ ; 362,5 [M+Na ⁺]
89	Ejemplos 3 y 4; C81		1,87 minutos ⁵⁰ ; 420,6
90	Ejemplo 14 ⁵¹ ; C81		2,41 minutos ⁵² ; 498,5 [M+Na ⁺]

91	Ejemplo 14 ⁵¹ ; C81	<p>DAIEST-2</p>	3,16 minutos ⁵² ; 498,5 [M+Na ⁺]
92	Ejemplo 14 ^{53,54} ; C74, P7	<p>DAIEST-1</p>	2,68 minutos ⁵⁵ ; 534,4
93	Ejemplo 14 ^{53,54} ; C74, P7	<p>DAIEST-2</p>	2,92 minutos ⁵⁶ ; 534,4
94	Ejemplo 14 ^{53,56} ; C74, P2	<p>DAIEST-1</p>	2,22 minutos ⁵⁷ ; 550,6 (patrón de isótopo de cloro observado)

95	Ejemplo 14 ^{53,56} ; C74, P2		2,69 minutos ⁵⁷ ; 550,6
96	Ejemplos 13 ⁵⁸ ; P17		1,60 minutos ⁵⁹ ; 418,4 [M+Na ⁺]
97	Ejemplos 13 ⁵⁸ ; P17		1,94 minutos ⁵⁹ ; 418,4 [M+Na ⁺]
98	Ejemplo 13 ⁶⁰ ; P17, P7		1,37 minutos ⁵⁹ ; 385,5

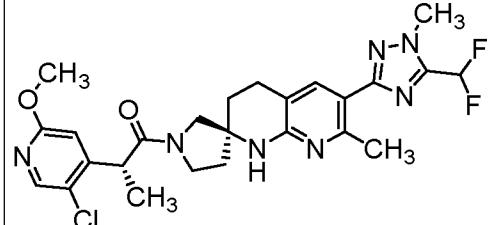
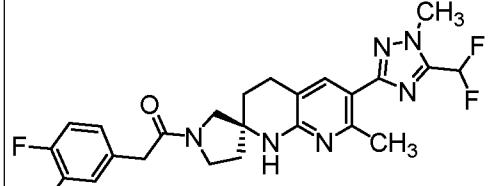
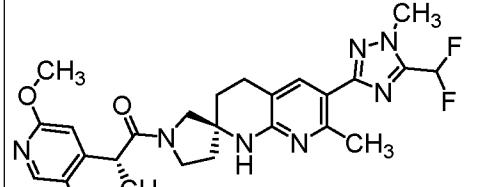
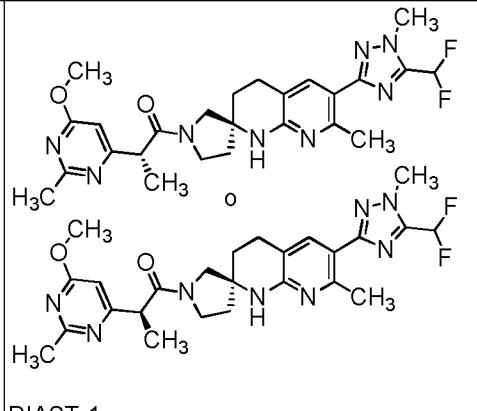
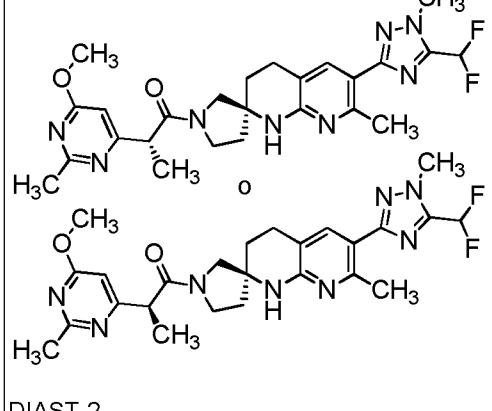
99	Ejemplo 13 ⁶⁰ ; P17, P7		1,81 minutos ⁵⁹ ; 407,4 [M+Na ⁺]
100	Ejemplo 13 ⁶¹ ; P17, P2		1,58 minutos ⁵⁹ ; 401,5 (patrón de isótopo de cloro observado)
101	Ejemplo 13 ⁶¹ ; P17, P2		2,08 minutos ⁵⁹ ; 423,4 [M+Na ⁺]
102	Ejemplo 13 ^{62,63} ; P17, P7		1,73 minutos ⁶⁴ ; 419,3 (patrón de isótopo de cloro observado)

103	Ejemplo 13 ^{62,63} ; P17, P7	<p>DAIEST-2</p>	2,57 minutos ⁶⁴ ; 419,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
104	Ejemplo 14 ⁶⁵ ; C81, P2	<p>DAIEST-1</p>	3,07 minutos ⁶⁶ ; 483,5
105	Ejemplo 14 ⁶⁵ ; C81, P2	<p>DAIEST-2</p>	3,85 minutos ⁶⁶ ; 483,5
106	Ejemplo 3 y 4; P28		1,76 minutos ⁵⁰ ; 449,3

107	Ejemplo 14 ⁶⁷ ; P26, P5	 DAIEST-1	3,72 minutos ⁶⁸ ; 485,3
108	Ejemplo 14 ⁶⁷ ; P26, P5	 DAIEST-2	4,2 minutos ⁶⁸ ; 485,3
109	Ejemplo 14 ⁶⁹ ; P26	 DAIEST-1	3,72 minutos ⁷⁰ ; 486,3
110	Ejemplo 14 ⁶⁹ ; P26	 DAIEST-2	3,80 minutos ⁷⁰ ; 486,3

111	Ejemplo 1 y 2 ⁷¹ ; P23, P7		8,79 - 8,74 (m, 1H), [8,00 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz) y 7,98 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz), total 1H], [7,94 (s) y 7,91 (s), total 1H], 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), [6,79 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz) y 6,73 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz), total 1H], [4,28 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz) y 4,20 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, <i>J</i> = 12,3 Hz), y 3,40 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz), total 4H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,96 - 2,76 (m) y 2,66 - 2,54 (m), total 2H], [2,70 (s) y 2,67 (s), total 3H], [2,16 - 2,06 (m), 2,05 - 1,84 (m), y 1,84 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz) y 1,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz), total 3H]; 502,4
112	Ejemplo 14 ^{72,73} ; P21, P7		2,91 minutos ⁷⁴ ; 496,4
113	Ejemplo 14 ^{72,73} ; P21, P7		3,17 minutos ⁷⁴ ; 496,4
114	Ejemplo 14 ^{72,75} ; P21, P2		2,06 minutos ⁷⁶ ; 512,3

115	Ejemplo 14 ^{72,75} ; P21, P2		2,29 minutos ⁷⁶ ; 512,3
116	Ejemplo 14 ⁷⁷ ; C77, P7		3,52 minutos ⁷⁴ ; 467,3
117	Como el Ejemplo 14 ⁷¹ ; P23, P2		8,80 - 8,74 (m, 1H), [8,15 (s) y 8,14 (s), total 1H], [7,94 (s) y 7,91 (s), total 1H], 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), [6,81 (s) y 6,76 (s), total 1H], [4,32 (q, J = 6,9 Hz) y 4,23 (q, J = 6,9 Hz), total 1H], [3,93 - 3,83 (m), 3,77 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,50 (d, componente del cuarteto AB, J = 12,2 Hz), y 3,36 (d, J = 10,6 Hz), total 4H], 3,91 (s, 3H), [2,97 - 2,74 (m) y 2,60 - 2,49 (m), total 2H], [2,70 (s) y 2,68 (s), total 3H], [2,17 - 2,07 (m), 2,05 - 1,85 (m), y 1,82 - 1,73 (m), total 4H], [1,44 (d, J = 6,9 Hz) y 1,42 (d, J = 6,9 Hz), total 3H]; 518,3
118	Ejemplo 14 ⁷⁸ ; P23, P7		1,97 minutos ⁵⁰ ; 466,5
119	Ejemplo 14 ⁷⁸ ; P23, P2		2,10 minutos ⁵⁰ ; 482,5 (patrón de isótopo de cloro observado)

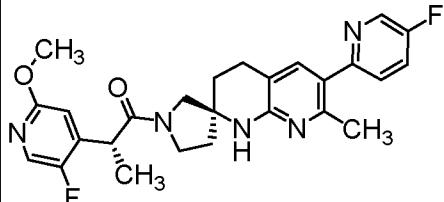
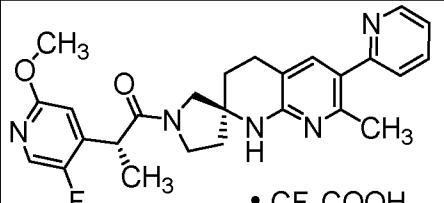
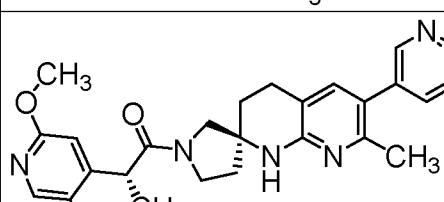
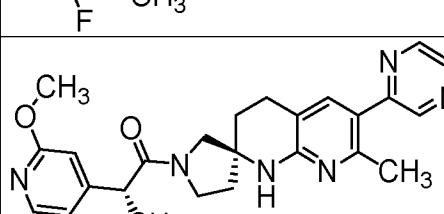
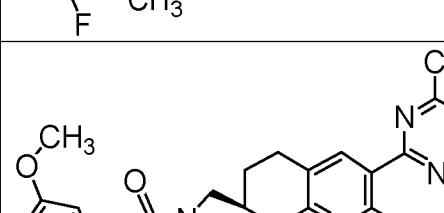
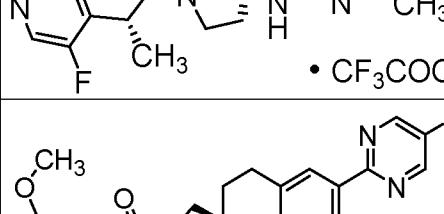
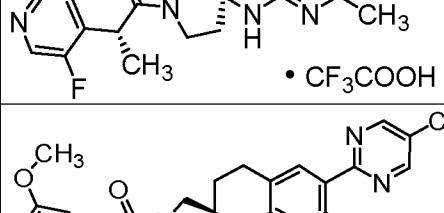
120	Como Ejemplo 14; P32, P2		2,16 minutos ⁵⁰ ; 532,6 (patrón de isótopo de cloro observado)
121	Como Ejemplo 14; P32		2,12 minutos ⁵⁰ ; 489,6
122	Como Ejemplo 14; P32, P7		2,01 minutos ⁵⁰ ; 516,6
123	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ⁷⁹ ; P32, P4		2,22 minutos ⁸⁰ ; 513,4
124	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ⁷⁹ ; P32, P4		2,67 minutos ⁸⁰ ; 513,4

125	Ejemplo 3 y 4 ^{81,82; C68}	<p>DIAST-1</p>	1,63 minutos ^{83;} 449,4
126	Ejemplo 3 y 4 ^{81,82; C68}	<p>DIAST-2</p>	1,87 minutos ^{83;} 449,3
127	Ejemplos 5 y 6 ^{84,85; P26}	<p>DIAST-1</p>	1,96 minutos ^{86;} 500,4

128	Ejemplos 5 y 6 ^{84,85} ; P26	<p>DIAST-2</p>	2,15 minutos ⁸⁶ ; 500,4
129	Ejemplos 5 y 6 ^{71,84,87} ; P23	<p>DIAST-1</p>	2,74 minutos ⁸⁶ ; 535,4
130	Ejemplos 5 y 6 ^{71,84,87} ; P23	<p>DIAST-2</p>	3,33 minutos ⁸⁶ ; 535,4
131	Ejemplo 14 ⁸⁸ ; P23, P7		2,16 minutos ⁸⁹ ; 469,4

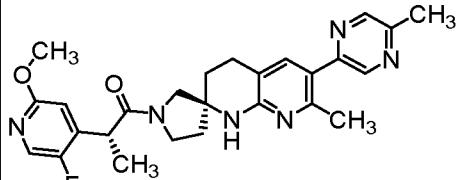
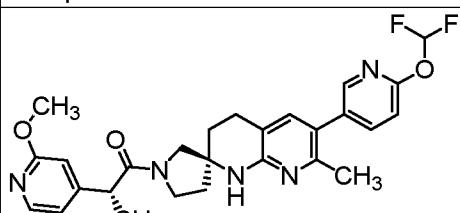
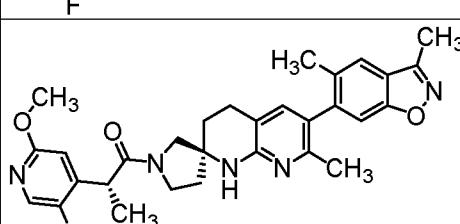
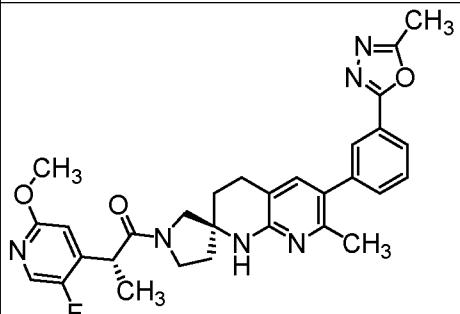
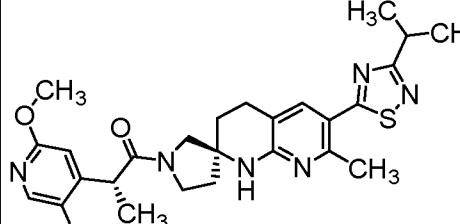
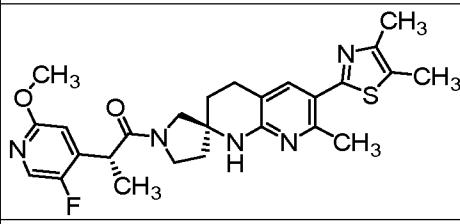
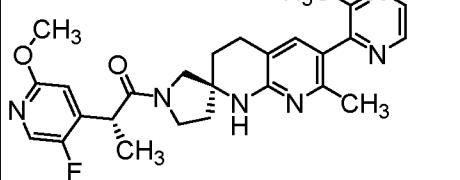
132	Ejemplos 5 y 6 ^{71,90,91;} P23	<p>DIAST-1</p>	3,20 minutos ^{92;} 503,4
133	Ejemplos 5 y 6 ^{71,90,91;} P23	<p>DIAST-2</p>	3,58 minutos ^{92;} 503,4
134	Ejemplos 5 y 6 ^{90,93;} P26	<p>DIAST-1</p>	2,40 minutos ^{94;} 468,4

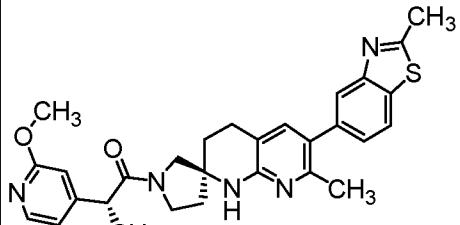
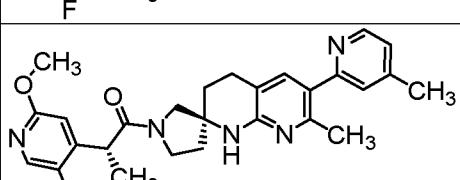
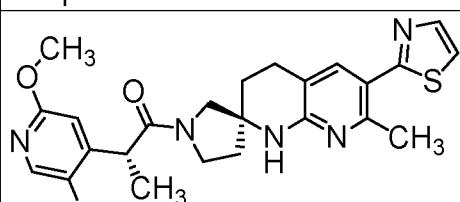
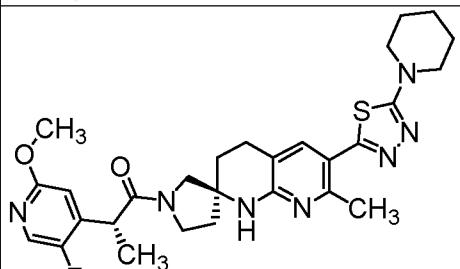
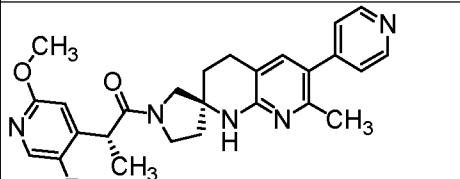
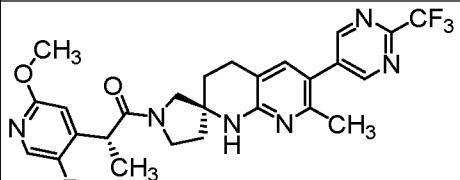
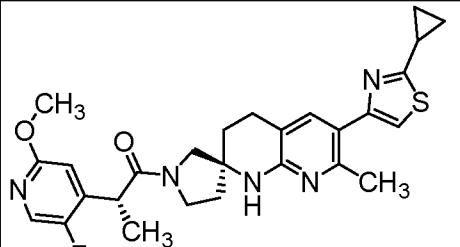
135	Ejemplos 5 y 6 ^{90,93} ; P26	<p>DIAST-2</p>	2,78 minutos ⁹⁴ ; 468,4
136	Ejemplo 14 ^{95,96} ; P28	<p>DIAST-1</p>	2,02 minutos ⁹⁷ ; 459,4
137	Ejemplo 14 ^{95,96} ; P28	<p>DIAST-2</p>	2,32 minutos ⁹⁷ ; 459,4
138	Ejemplo 1 y 2 ^{98,99} ; P27, P7		1,98 minutos ⁵⁰ ; 515,6

139	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P7		2,12 minutos ⁵⁰ ; 480,6
140	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P7		1,77 minutos ⁵⁰ ; 462,6
141	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P7		1,70 minutos ⁵⁰ ; 463,6
142	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P7		1,85 minutos ⁵⁰ ; 463,6
143	Ejemplo 18 ¹⁰¹ ; P7		2,47 minutos ⁵⁰ ; 531,6
144	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P7		2,30 minutos ⁵⁰ ; 497,5
145	Ejemplo 18 ¹⁰¹ ; P7		2,47 minutos ⁵⁰ ; 531,5

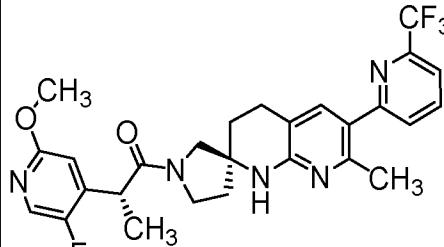
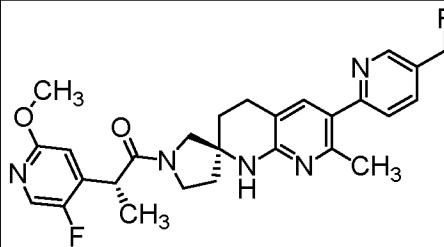
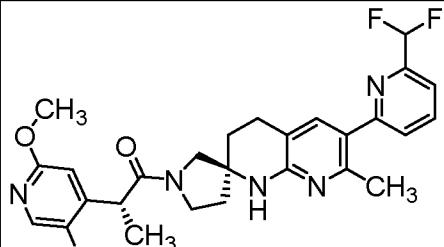
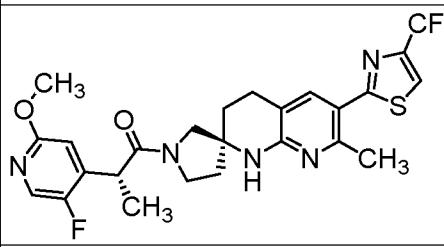
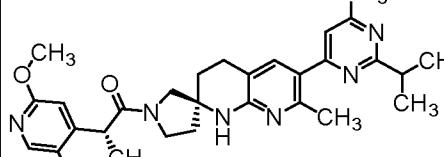
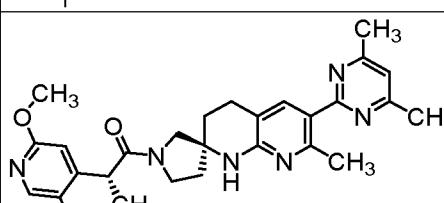
146	Ejemplo 18 ¹⁰¹ ; P27, P7		2,12 minutos ⁵⁰ ; 481,5
147	Ejemplo 13 ¹⁰² ; P27, P7		2,20 minutos ⁵⁰ ; 528,6
148	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{103,104} ; P28, C29		3,20 minutos ⁶⁸ ; 481,3
149	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{103,104} ; P28, C29		3,61 minutos ⁶⁸ ; 481,3
150	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,03 minutos ⁵⁰ ; 468,5

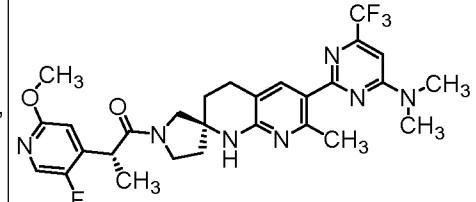
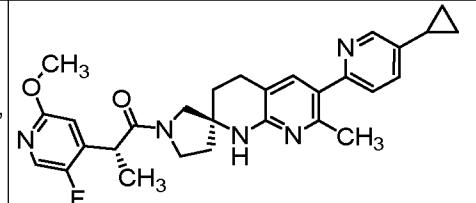
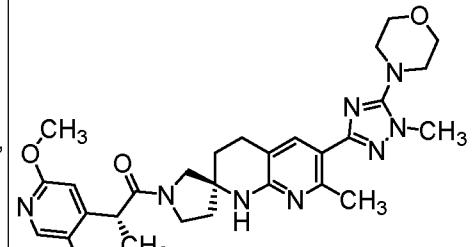
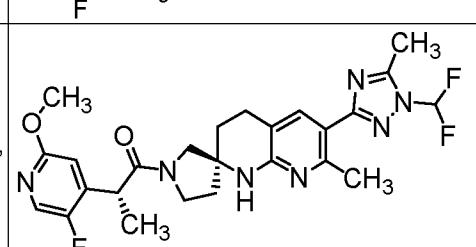
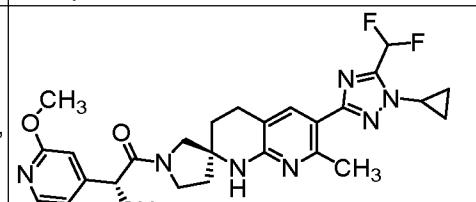
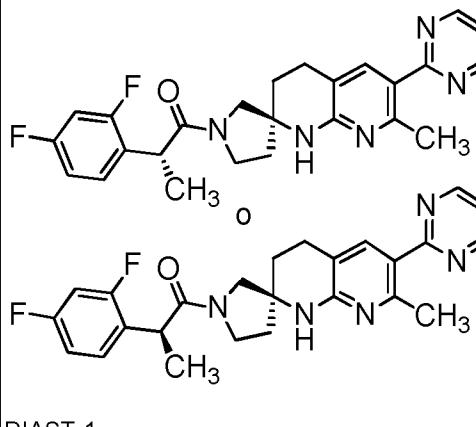
151	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,84 minutos ⁵⁰ ; 477,5
152	Ejemplo 18 ¹⁰⁵ ; P27, P7		2,04 minutos ⁵⁰ ; 544,6
153	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,04 minutos ⁵⁰ ; 482,5
154	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,01 minutos ⁵⁰ ; 502,5
155	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,43 minutos ⁵⁰ ; 530,5
156	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,96 minutos ⁵⁰ ; 477,5
157	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,82 minutos ⁵⁰ ; 524,5

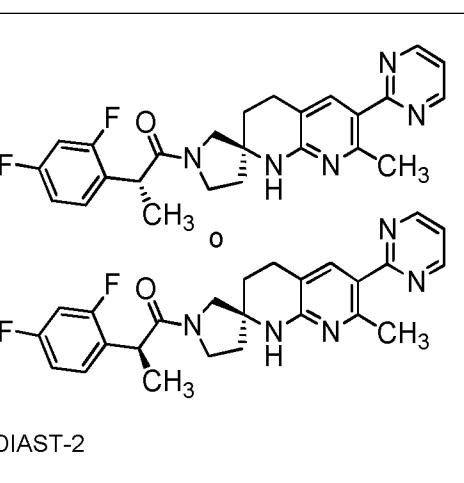
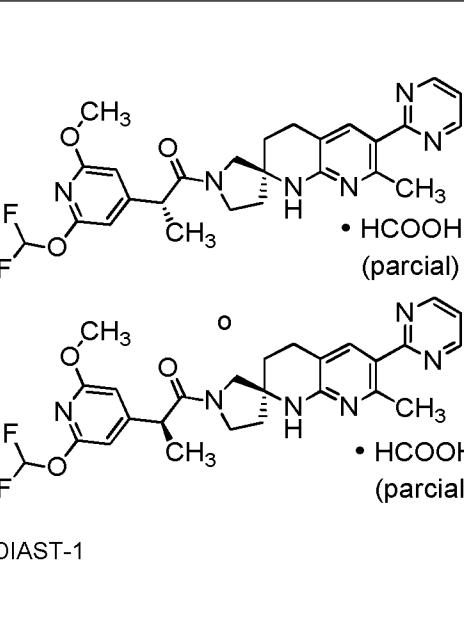
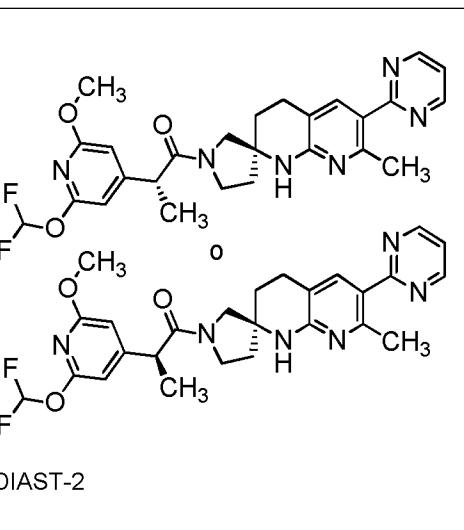
158	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,96 minutos ⁵⁰ ; 477,5
159	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,44 minutos ⁵⁰ ; 528,5
160	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,48 minutos ⁵⁰ ; 530,6
161	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,23 minutos ⁵⁰ ; 543,6
162	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,54 minutos ⁵⁰ ; 511,5
163	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,36 minutos ⁵⁰ ; 496,5
164	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,87 minutos ⁵⁰ ; 477,5

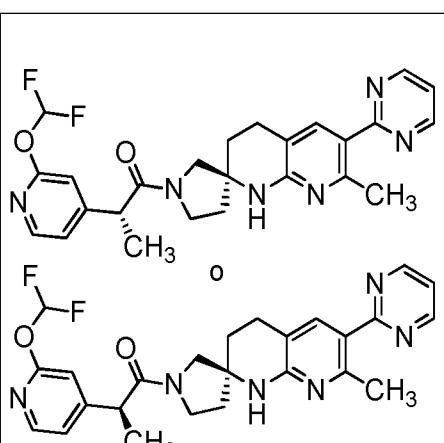
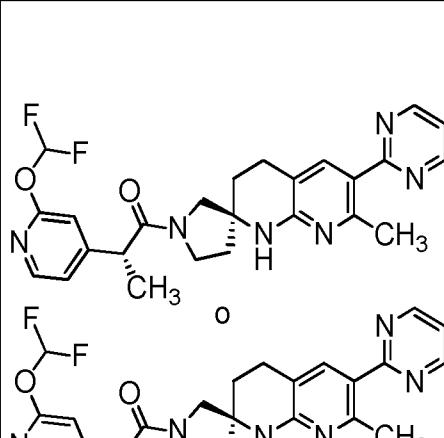
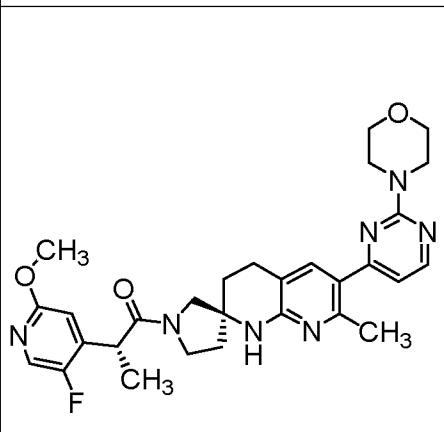
165	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,41 minutos ⁵⁰ ; 532,5
166	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,69 minutos ⁵⁰ ; 476,5
167	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,08 minutos ⁵⁰ ; 468,5
168	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,32 minutos ⁵⁰ ; 552,6
169	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		1,52 minutos ⁵⁰ ; 462,5
170	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,27 minutos ⁵⁰ ; 531,5
171	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,43 minutos ⁵⁰ ; 508,5

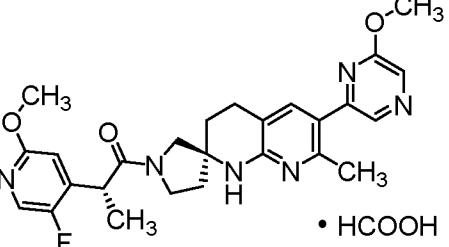
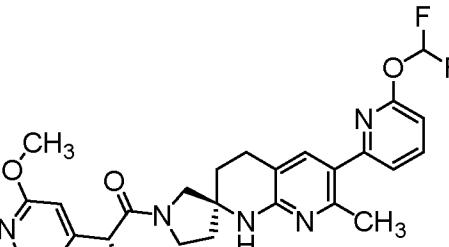
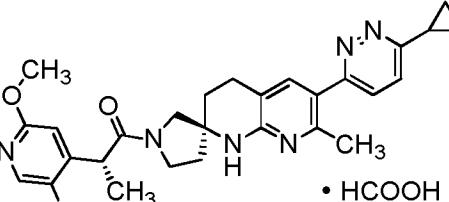
172	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,27 minutos ⁵⁰ , 544,5
173	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,34 minutos ⁵⁰ , 528,5
174	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,14 minutos ⁵⁰ , 512,4
175	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,41 minutos ⁵⁰ , 543,5
176	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,13 minutos ⁵⁰ , 482,4
177	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,25 minutos ⁵⁰ , 503,5

178	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,44 minutos ⁵⁰ ; 530,4
179	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,19 minutos ⁵⁰ ; 512,4
180	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,44 minutos ⁵⁰ ; 546,4
181	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,27 minutos ⁵⁰ ; 512,4
182	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,46 minutos ⁵⁰ ; 536,4
183	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,14 minutos ⁵⁰ ; 519,5
184	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,11 minutos ⁵⁰ ; 491,5

185	Ejemplo 18 ¹⁰¹ ; P27, P7		2,68 minutos ⁵⁰ ; 574,5
186	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,01 minutos ⁵⁰ ; 502,5
187	Ejemplo 18 ¹⁰⁰ ; P27, P7		2,00 minutos ⁵⁰ ; 551,5
188	Ejemplo 18 ¹⁰⁶ ; P27, P7		2,11 minutos ⁵⁰ ; 516,4
189	Ejemplo 18 ¹⁰⁷ ; P27, P7		2,33 minutos ⁵⁰ ; 542,4
190	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ¹⁰⁸ ; P28		[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], [7,84 (s) y 7,80 (s), total 1H], 7,45 - 7,31 (m, 1H), [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,30 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 7,03 - 6,94 (m, 2H), [4,27 (q, $J = 7,0$ Hz) y 4,16 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,91 - 3,82 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,64 - 3,48 (m), 3,46 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,3 - 3,26 (m, asumido; oscurecido en gran parte por el pico de solvente), total 4H], [2,94 - 2,81 (m), 2,81 - 2,70 (m), y 2,53 - 2,43 (m), total 2H], [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,15 - 2,03 (m) y 2,01 - 1,84 (m), total 3H], 1,75 - 1,68 (m, 1H), [1,42 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 450,1

191	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ¹⁰⁸ ; P28	 <p>DAIEST-2</p>	<p>8,84 - 8,78 (m, 2H), [7,84 (s) y 7,83 (s), total 1H], 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), [7,02 - 6,89 (m) y 6,82 (ddd, $J = 10,6, 9,0, 2,6$ Hz), total 2H], [4,26 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,14 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,96 - 3,87 (m), 3,74 - 3,64 (m), 3,62 (d, $J = 10,6$ Hz), 3,58 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), 3,50 - 3,39 (m), y 3,3 - 3,27 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], 2,92 - 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) y 2,55 (s), total 3H], [2,20 - 2,10 (m), 2,08 - 1,92 (m), y 1,92 - 1,75 (m), total 4H], [1,44 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 450,1</p>
192	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{109,110} ; P28, P16	 <p>DAIEST-1</p>	<p>[8,81 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,34 (v br s, 0,25 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,89 (s) y 7,83 (s), total 1H], [7,54 (t, $J_{HF} = 73,2$ Hz) y 7,53 (t, $J_{HF} = 73,2$ Hz), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [6,58 (d, $J = 1,2$ Hz) y 6,54 (d, $J = 1,2$ Hz), total 1H], [6,51 (d, $J = 1,2$ Hz) y 6,46 (d, $J = 1,2$ Hz), total 1H], [4,01 (q, $J = 6,9$ Hz), 3,98 - 3,83 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), y 3,37 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 5H], [3,90 (s) y 3,89 (s), total 3H], [2,95 - 2,71 (m) y 2,60 - 2,47 (m), total 2H], [2,58 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,14 - 2,04 (m) y 2,02 - 1,84 (m), total 3H], 1,78 - 1,71 (m, 1H), [1,41 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 511,3</p>
193	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{109,110} ; P28, P16	 <p>DAIEST-2</p>	<p>[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 7,88 (s, 1H), [7,53 (t, $J_{HF} = 73,3$ Hz) y 7,45 (t, $J_{HF} = 73,2$ Hz), total 1H], 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), [6,55 (d, $J = 1,1$ Hz) y 6,50 (d, $J = 1,1$ Hz), total 1H], [6,48 (d, $J = 1,2$ Hz) y 6,43 (d, $J = 1,2$ Hz), total 1H], [4,00 (q, $J = 6,9$ Hz), 3,96 - 3,86 (m), 3,75 - 3,62 (m), 3,60 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,5$ Hz), 3,52 - 3,43 (m), y 3,37 (d, $J = 10,7$ Hz), total 5H], [3,89 (s) y 3,81 (s), total 3H], 2,93 - 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) y 2,56 (s), total 3H], [2,18 - 2,09 (m), 2,08 - 1,92 (m), y 1,92 - 1,77 (m), total 4H], [1,42 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 511,3</p>

194	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{111,112} ; P28	 DIAST-1	[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,20 - 8,14 (m, 1H), [7,91 (s) y 7,85 (s), total 1H], [7,55 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz) y 7,54 (t, $J_{HF} = 73,1$ Hz), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,20 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz) y 7,16 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz), total 1H], [6,97 (br s) y 6,93 (br s), total 1H], [4,09 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,02 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,94 - 3,85 (m), 3,79 - 3,69 (m), 3,67 (d, componente del cuarteto AB, $J = 10,7$ Hz), 3,65 - 3,55 (m), 3,57 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,37 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [2,95 - 2,72 (m) y 2,58 - 2,48 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m) y 2,03 - 1,85 (m), total 3H], 1,79 - 1,71 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 481,3
195	Síntesis alternativa de los Ejemplos 3 y 4 ^{111,112} ; P28	 DIAST-2	[8,82 (d, $J = 4,9$ Hz) y 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz), total 2H], 8,20 - 8,14 (m, 1H), [7,91 (s) y 7,85 (s), total 1H], [7,55 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz) y 7,54 (t, $J_{HF} = 73,1$ Hz), total 1H], [7,31 (t, $J = 4,9$ Hz) y 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [7,20 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz) y 7,16 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz), total 1H], [6,97 (br s) y 6,93 (br s), total 1H], [4,09 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,02 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,94 - 3,85 (m), 3,79 - 3,69 (m), 3,67 (d, componente del cuarteto AB, $J = 10,7$ Hz), 3,65 - 3,55 (m), 3,57 (d, $J = 12,0$ Hz), 3,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,37 - 3,3 (m, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), total 4H], [2,95 - 2,72 (m) y 2,58 - 2,48 (m), total 2H], [2,59 (s) y 2,57 (s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m) y 2,03 - 1,85 (m), total 3H], 1,79 - 1,71 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 481,3
196	Ejemplo 18; P27, P7		[8,32 (d, $J = 5,1$ Hz) y 8,31 (d, $J = 5,1$ Hz), total 1H], 8,04 - 7,95 (m, 1H), [7,55 (s) y 7,52 (s), total 1H], [6,79 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 4,8$ Hz), total 1H], 6,76 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), [4,27 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,47 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), y 3,38 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], 3,82 - 3,77 (m, 4H), 3,77 - 3,72 (m, 4H), [2,94 - 2,75 (m) y 2,65 - 2,52 (m), total 2H], [2,50 (br s) y 2,48 (br s), total 3H], [2,16 - 2,05 (m), 2,04 - 1,82 (m), y 1,82 - 1,73 (m), total 4H], [1,45 (d, $J = 6,8$ Hz) y 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz), total 3H]; 548,3

197	Ejemplo 18; P27, P7		<p>8,23 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), [8,00 (d, $J = 1,7$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], [7,55 (s) y 7,52 (s), total 1H], [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 5,0$ Hz), total 1H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,20 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [4,00 (s) y 4,00 (s), total 3H], [3,93 - 3,84 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,68 - 3,54 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), y 3,39 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,75 (m) y 2,66 - 2,55 (m), total 2H], [2,49 (s) y 2,47 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m) y 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,84 - 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 493,3</p>
198	Ejemplo 18; P27, P7		<p>[8,00 (d, $J = 1,7$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], 7,90 - 7,84 (m, 1H), [7,56 (t, $J_{HF} = 73,2$ Hz) y 7,56 (t, $J_{HF} = 73,2$ Hz), total 1H], [7,50 (s) y 7,47 (s), total 1H], 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,85 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,93 - 3,84 (m), 3,76 - 3,67 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,3$ Hz), 3,42 - 3,35 (m), y 3,39 (d, $J = 10,5$ Hz), total 4H], [3,89 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) y 2,64 - 2,53 (m), total 2H], [2,44 (s) y 2,42 (s), total 3H], [2,15 - 2,05 (m), 2,04 - 1,83 (m), y 1,83 - 1,74 (m), total 4H], [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 528,3</p>
199	Ejemplo 18; P27, P7		<p>8,36 (v br s, 0,7 H; se asume que es una sal de formiato parcial), [7,99 (d, $J = 1,7$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], 7,64 (d, componente del cuarteto AB, $J = 8,8$ Hz, 1H), [7,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 8,8$ Hz) y 7,50 (d, componente del cuarteto AB, $J = 8,8$ Hz), total 1H], [7,44 (s) y 7,41 (s), total 1H], [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 4,9$ Hz), total 1H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,94 - 3,83 (m), 3,77 - 3,68 (m), 3,67 - 3,53 (m), 3,48 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,2$ Hz), y 3,39 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,94 - 2,74 (m) y 2,64 - 2,53 (m), total 2H], [2,36 (s) y 2,34 (s), total 3H], 2,34 - 2,24 (m, 1H), [2,16 - 2,06 (m) y 2,05 - 1,84 (m), total 3H], 1,83 - 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H], 1,24 - 1,09 (m, 4H); 503,3</p>

200	Ejemplo 18; P27, P7		[8,99 (d, $J = 5,0$ Hz) y 8,98 (d, $J = 5,0$ Hz), total 1H], [8,07 (s) y 8,04 (s), total 1H], [8,00 (d, $J = 1,7$ Hz) y 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz), total 1H], [7,51 (d, $J = 5,0$ Hz) y 7,50 (d, $J = 5,0$ Hz), total 1H], [6,78 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,75 - 6,72 (m), total 1H], [6,72 (t, $J_{HF} = 54,8$ Hz) y 6,72 (t, $J_{HF} = 54,8$ Hz), total 1H], [4,28 (q, $J = 6,9$ Hz) y 4,20 (q, $J = 6,9$ Hz), total 1H], [3,94 - 3,84 (m), 3,77 - 3,54 (m), 3,49 (d, componente del cuarteto AB, $J = 12,4$ Hz), 3,42 - 3,35 (m), y 3,40 (d, $J = 10,6$ Hz), total 4H], [3,88 (s) y 3,88 (s), total 3H], [2,95 - 2,76 (m) y 2,66 - 2,54 (m), total 2H], [2,66 (s) y 2,64 (s), total 3H], [2,17 - 2,06 (m), 2,05 - 1,83 (m), y 1,83 - 1,75 (m), total 4H], [1,45 (d, $J = 6,9$ Hz) y 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz), total 3H]; 513,3
201	Ejemplo 18; P27, P7		8,33 (br s, 1H), [8,13 (s) y 8,11 (s), total 1H], 7,98 (br s, 1H), [6,77 (d, $J = 4,9$ Hz) y 6,73 (d, $J = 4,9$ Hz), total 1H], 4,32 - 4,17 (m, 1H), [3,97 - 3,83 (m), 3,80 (d, $J = 11,0$ Hz), 3,77 - 3,56 (m), y 3,43 (d, $J = 11,0$ Hz), total 4H], 3,88 (s, 3H), [3,06 - 2,87 (m) y 2,81 - 2,70 (m), total 2H], [2,78 (s) y 2,76 (s), total 3H], [2,31 - 2,16 (m) y 2,12 - 1,93 (m), total 3H], 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,45 (br d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 536,2

1. La reacción de 5-bromo-2-yodopirimidina con P27 se llevó a cabo con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y carbonato de sodio, para obtener el *ter*-butil (2S)-6-(5-bromopirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato requerido.

- 5 2. De la desprotección de P17 con cloruro de hidrógeno en 2-propanol se obtuvo la 7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] requerida.
- 10 3. La separación del producto en sus cuatro diastereómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico, de la siguiente manera: Se llevó a cabo una separación inicial [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/(2-propanol que contenía 0,2 % de 1-aminopropan-2-ol); velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar] para obtener una mezcla que se eluyó en primer lugar (Pdt1) y una mezcla que se eluyó en segundo lugar (Pdt2). Tiempo de retención para Pdt1: 3,80 minutos [condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: 2-propanol que contenía 0,2 % de 1-aminopropan-2-ol; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,00 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. Tiempo de retención para Pdt2: 4,08 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para Pdt1).

20 Luego, se separó Pdt1 {columna: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/[(1:1 acetonitrilo:metanol) que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol)]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar}. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 23, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 24.

25 Se separó Pdt2 {columna: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/etanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol)]; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 100 bar} para obtener el diastereómero que se eluyó en primer lugar como Ejemplo 25 y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 26.

30 4. Condiciones analíticas. Columna: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: (1:1 acetonitrilo/metanol) que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol)]; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,00 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar.

5. Estos datos de LCMS se derivaron del análisis de la mezcla de reacción.

6. Condiciones analíticas. Columna: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: etanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol)]; gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,00 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar.
- 5 7. El *ter*-butil (2*S*)-7-metil-6-[2-metil-1-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-4-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato requerido se sintetizó a partir de P23 mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P28* para la síntesis de C69; se usó 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometil)-1*H*-imidazol en lugar de 2-bromopirimidina.
- 10 8. El ácido [(2*R*)-1'-(ter-butoxicarbonil)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-6-il]borónico se preparó a partir de P24 mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P27*. La conversión posterior al *ter*-butil (2*R*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato requerido se llevó a cabo de la misma manera que C84 se sintetizó a partir de P27 en el *Ejemplo 18*.
- 15 9. De la desprotección de C66 con cloruro de hidrógeno en diclorometano se obtuvo la (2*R*)-7-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] requerida.
- 20 10. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 80 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 31, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 32. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 60 % de B durante 8,00 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar], el Ejemplo 31 exhibió un tiempo de retención de 4,22 minutos. El Ejemplo 32 tuvo un tiempo de retención de 4,48 minutos en las mismas condiciones.
- 25 11. A partir de la comparación de los espectros de ¹H RMN, el Ejemplo 31 es el enantiómero del Ejemplo 4 y el Ejemplo 32 es el enantiómero del Ejemplo 3.
- 30 12. La conversión de C44 en 1'-bencil-7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito para la síntesis de C48 en las *Preparaciones P17 y P18*, excepto que se usó 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)piridina en lugar de C40. De la hidrogenación posterior se obtuvo la 7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] requerida.
- 35 13. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 78:22 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto)]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 34, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 35. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 34 exhibió un tiempo de retención de 2,63 minutos. El Ejemplo 35 tuvo un tiempo de retención de 3,36 minutos en las mismas condiciones.
- 40 14. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 95:5:0,1 etanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 36, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 37. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: 95:5:0,1 etanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto), el Ejemplo 36 exhibió un tiempo de retención de 5,04 minutos. El Ejemplo 37 tuvo un tiempo de retención de 7,89 minutos en las mismas condiciones.
- 45 15. La conversión de 5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en el ácido 2-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS *m/z* 254,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).
- 50 16. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralpak AY, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 60:40:0,1 hexano/etanol/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 38, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 39. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: metanol; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 38 exhibió un tiempo de retención de 3,53 minutos. El Ejemplo 39 tuvo un tiempo de retención de 5,46 minutos en las mismas condiciones.
- 55 17. La conversión de 4-yodo-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridina en el ácido 2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-4-il]propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS *m/z* 250,1

$[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,46 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

5 18. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralpak IA, 50 x 250 mm, 10 μm; fase móvil: 70:30:0,1 hexano/etanol/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 40, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 41. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak IA-3, 4,6 x 250 mm, 3 μm; fase móvil: 70:30:0,1 hexano/etanol/dietilamina; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 40 exhibió un tiempo de retención de 6,49 minutos. El Ejemplo 41 tuvo un tiempo de retención de 8,39 minutos en las mismas condiciones.

10 19. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 42, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 43. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 42 exhibió un tiempo de retención de 1,81 minutos. El Ejemplo 43 tuvo un tiempo de retención de 2,54 minutos en las mismas condiciones.

20 20. 6-cloro-2-metilpirimidin-4-ol se convirtió en 4-cloro-6-(difluorometoxi)-2-metilpirimidina mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P11, Etapa 1*. Este material luego se usó para preparar el 2-[6-(difluorometoxi)-2-metilpirimidin-4-il]propanoato de litio requerido de acuerdo con el procedimiento proporcionado en la *Preparación P4*. LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,62 (t, *J*_{HF} = 72,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,70 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

25 21. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 25 mm; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 1 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 44, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 45. Cada uno de estos diastereómeros se sometió a una purificación final mediante HPLC de fase inversa (columna: Nouryon Kromasil 100-5 C18, 21,5 x 100 mm, 5 μm; fase móvil A: agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 20 % a 40 % de B). En HPLC analítica (columna: Columna: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 44 exhibió un tiempo de retención de 9,78 minutos. El Ejemplo 45 tuvo un tiempo de retención de 13,69 minutos en las mismas condiciones.

35 22. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil 72:28 dióxido de carbono/etanol; velocidad de flujo: 50 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 46, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 47. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 46 exhibió un tiempo de retención de 1,62 minutos. El Ejemplo 47 tuvo un tiempo de retención de 2,77 minutos en las mismas condiciones.

45 23. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 88:12 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 48, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 49. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,0 ml/minuto], el Ejemplo 48 exhibió un tiempo de retención de 2,43 minutos. El Ejemplo 49 tuvo un tiempo de retención de 3,04 minutos en las mismas condiciones.

55 24. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 84:16 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 50, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 51. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 50 exhibió un tiempo de retención de 1,77 minutos. El Ejemplo 51 tuvo un tiempo de retención de 2,16 minutos en las mismas condiciones.

60 25. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 86:14 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 52, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 53. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,0 ml/minuto), el

Ejemplo 52 exhibió un tiempo de retención de 2,24 minutos. El Ejemplo 53 tuvo un tiempo de retención de 2,58 minutos en las mismas condiciones.

- 5 26. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiraldpak IG, 25 x 250 mm, 10 μm ; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 30 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 55, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 56. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiraldpak IG-3, 4,6 x 150 mm, 3 μm ; fase móvil: etanol; velocidad de flujo: 0,5 ml/minuto), el Ejemplo 55 exhibió un tiempo de retención de 9,79 minutos. El Ejemplo 56 tuvo un tiempo de retención de 12,37 minutos en las mismas condiciones.
- 10 27. La conversión de 3-fluoro-4-yodo-2-metoxipirimidina en el ácido 2-(3-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS m/z 200,1 [M+H] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,89 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
- 15 28. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto)]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 57, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 58. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm ; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 57 exhibió un tiempo de retención de 1,77 minutos. El Ejemplo 58 tuvo un tiempo de retención de 2,92 minutos en las mismas condiciones.
- 20 29. La conversión de 5-cloro-4-yodopirimidin-2-ol en el ácido 2-[5-cloro-2-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS m/z 252,1 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
- 25 30. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AD, 50 x 250 mm, 10 μm ; fase móvil: 70:30:0,1 metanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 50 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 59, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 60. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil: 4:1 metanol/acetonitrilo; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 59 exhibió un tiempo de retención de 3,16 minutos. El Ejemplo 60 tuvo un tiempo de retención de 6,23 minutos en las mismas condiciones.
- 30 31. Se llevó a cabo una purificación final mediante cromatografía C18 de fase inversa (fase móvil A: agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 0 % a 50 % de B).
- 35 40 32. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AY, 50 x 250 mm, 10 μm ; fase móvil: 70:30:0,1 hexano/etanol/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 61, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 62. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AY-3, 4,6 x 150 mm, 3 μm ; fase móvil: 70:30:0,1 hexano/etanol/dietilamina; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 61 exhibió un tiempo de retención de 4,41 minutos. El Ejemplo 62 tuvo un tiempo de retención de 5,60 minutos en las mismas condiciones.
- 40 45 33. De la reacción de 5-cloro-4-yodopirimidin-2-ol con 1-trifluorometil-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona en nitrometano a 100 °C se obtuvo 5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometoxi)pirimidina. Este material se convirtió en el ácido 2-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)pirimidin-4-il]propanoico requerido mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS m/z 270,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,3 Hz, 3H).
- 45 50 34. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AD, 50 x 250 mm, 10 μm ; fase móvil: 100:0,1 metanol/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 63, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 64. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiraldpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: 100:0,1 metanol/dietilamina; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 63 exhibió un tiempo de retención de 7,22 minutos. El Ejemplo 64 tuvo un tiempo de retención de 10,44 minutos en las mismas condiciones.
- 50 55 60 35. Se llevó a cabo una purificación final mediante cromatografía C18 de fase inversa (fase móvil A: agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 0 % a 40 % de B).
- 55 60 36. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: 64:36 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto)]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 65, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 66. En cromatografía de

5 fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiraldak AD-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,0 ml/minuto], el Ejemplo 65 exhibió un tiempo de retención de 1,32 minutos. El Ejemplo 66 tuvo un tiempo de retención de 1,79 minutos en las mismas condiciones.

10 37. Se usó el reactivo bromo-heterocíclico (2-bromo-5-metoxipirimidina), en lugar del derivado de cloro.

15 38. La desmetilación del Ejemplo 14 se llevó a cabo con yoduro de trimetilsilo en acetonitrilo a reflujo, para obtener (2*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)-1-[(2*S*)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona. Este material se hizo reaccionar con yodo(²H₃)metano y carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida para obtener el Ejemplo 74.

20 39. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldak IG-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 54:46 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 45 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 75, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 76. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiraldak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto], el Ejemplo 75 exhibió un tiempo de retención de 1,93 minutos. El Ejemplo 76 tuvo un tiempo de retención de 2,99 minutos en las mismas condiciones.

25 40. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiraldak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 70/30/0,1 metanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 77, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 78. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiraldak AD-3, 4,6 x 250 mm, 3 µm; fase móvil: 70/30/0,1 metanol/acetonitrilo/dietilamina; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 77 exhibió un tiempo de retención de 2,58 minutos. El Ejemplo 78 tuvo un tiempo de retención de 4,41 minutos en las mismas condiciones.

30 41. La conversión de 5-fluoro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en el ácido 2-[5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P5*. LCMS *m/z* 238,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

35 42. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldak IG-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 54:46 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 45 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 79, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 80. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiraldak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto], el Ejemplo 79 exhibió un tiempo de retención de 1,97 minutos. El Ejemplo 80 tuvo un tiempo de retención de 3,41 minutos en las mismas condiciones.

45 43. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 86:14 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 81, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 82. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 81 exhibió un tiempo de retención de 1,55 minutos. El Ejemplo 82 tuvo un tiempo de retención de 1,79 minutos en las mismas condiciones.

50 44. 2,6-dimetoxy-4-metilpiridina se convirtió en el ácido 2-(2,6-dimetoxypiridin-4-il)propanoico requerido mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P1*. LCMS *m/z* 212,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,26 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,63 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

55 45. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 86:14 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 83, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 84. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto], el Ejemplo 83 exhibió un tiempo de retención de 1,75 minutos. El Ejemplo 84 tuvo un tiempo de retención de 2,11 minutos en las mismas condiciones.

60 46. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico

- [columna: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 68:32 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 85, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 86. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies ChiralCel OD-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,0 ml/minuto], el Ejemplo 85 exhibió un tiempo de retención de 1,70 minutos. El Ejemplo 86 tuvo un tiempo de retención de 2,14 minutos en las mismas condiciones.
- 5 47. De la hidrogenación de C72 en hidróxido de paladio se obtuvo la 7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro [1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] requerida.
- 10 48. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 87, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 88.
- 15 49. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 20 50. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 5,0 % a 95 % de B, lineal durante 4,0 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 2 ml/minuto.
- 25 51. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 90, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 91.
- 30 52. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 35 53. La conversión de C74 en la 7-metil-6-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina] requerida se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito para la síntesis de P31 a partir de C74 en la *Preparación P31*.
- 40 54. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 92, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 93.
- 45 55. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 50 56. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 94, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 95.
- 55 57. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 60 58. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 92:8 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 96, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 97.
- 65 59. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

- 5 60. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 92:8 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 98, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 99.
- 10 61. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 92:8 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 100, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 101.
- 15 62. De la reacción de P17 con 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona se obtuvo el *ter*-butil 6-cloro-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato requerido.
- 20 63. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 102, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 103.
- 25 64. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 30 65. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 104, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 105.
- 35 66. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 40 67. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 107, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 108.
- 45 68. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 50 69. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 109, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 110.
- 55 70. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
71. La conversión de P23 en la (2*S*)-7-metil-6-[(1,2,4)triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato requerida se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación alternativa de P26*; en este caso, se usó 2-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina en lugar de 5-bromo-2-metil-2*H*-tetrazol.
- 60 72. La conversión de P21 en la 6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato requerida se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación alternativa de P26*; en este caso, se usó 3-bromo-5-metoxi-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol en lugar de 5-bromo-2-metil-2*H*-tetrazol.
- 65 73. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que

contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 112, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 113.

- 5 74. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 10 75. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 114, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 115.
- 15 76. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 20 77. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 200 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar fue el Ejemplo 13, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar se designó como Ejemplo 116. El Ejemplo 13 exhibió un tiempo de retención de 3,26 minutos. El Ejemplo 116 tuvo un tiempo de retención de 3,52 minutos en las mismas condiciones (ver la nota al pie 74).
- 25 78. La conversión de P23 en la (2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato requerida se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación alternativa de P26*; en este caso, se usó 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol en lugar de 5-bromo-2-metil-2H-tetrazol.
- 30 79. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 150 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 123, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 124.
- 35 80. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 200 bar).
- 40 81. (2-metoxipirimidin-4-il)acetato de metilo se convirtió en el ácido 2-(2-metoxipirimidin-4-il)propanoico requerido mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P1*. LCMS *m/z* 182,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,53 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
- 45 82. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 125, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 126.
- 50 83. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 55 84. 2,4-dicloro-6-metoxipirimidina se convirtió en dimetil (2-cloro-6-metoxipirimidin-4-il)(metil)propanodioato de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 de la *Preparación P4*. Este material luego se usó para sintetizar el 2-[2-(difluorometil)-6-metoxipirimidin-4-il]propanoato de litio requerido mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P9*. LCMS *m/z* 233,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,91 (s, 1H), 6,54 (t, *J*_{HF} = 54,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 60 85. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 127, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 128.

86. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 5 87. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 129, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 130.
- 10 88. Mediante el procedimiento informado en D. W. C. MacMillan *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 2016, 138, 8084-8087, P23 se hizo reaccionar con 4-bromotetrahidro-2H-pirano, en presencia del photocatalizador [$\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$], para obtener *ter*-butil (2S)-7-metil-6-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato. De la desprotección con cloruro de hidrógeno se obtuvo la (2S)-7-metil-6-(oxan-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidina], sal de diclorhidrato requerida.
- 15 89. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 20 90. La conversión de 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina en el ácido 2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P4*. El ácido final se contaminó con 4-ethyl-5-fluoro-2-metoxipirimidina. LCMS *m/z* 201,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), picos de producto únicamente: δ 8,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).
- 25 91. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 132, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 133.
- 30 92. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; contrapresión: 120 bar).
- 35 93. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 134, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 135.
- 40 94. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 45 95. La conversión de 2-metoxi-4,5-dimetilpiridina en el ácido 2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en la *Preparación P1*. LCMS *m/z* 196,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,89 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (br s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 50 96. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 5 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 136, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 137.
- 55 97. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies Chiraldpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).
- 60 98. De la reacción de P27 con 1-(difluorometil)-4-yodo-2-metil-1*H*-imidazol, mediante el procedimiento informado para la conversión de P27 en C84 en el *Ejemplo 18*, se obtuvo el *ter*-butil (2S)-6-[1-(difluorometil)-2-metil-1*H*-imidazol-4-il]-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato requerido.
- 65 99. El 1-(difluorometil)-4-yodo-2-metil-1*H*-imidazol requerido se preparó a partir de 4-yodo-2-metil-1*H*-imidazol mediante el procedimiento descrito para la síntesis de C5 en la *Preparación P5*.
100. Se usó el reactivo heteroaromático sustituido con bromo apropiado en el acoplamiento de paladio.

101. Se usó el reactivo heteroaromático sustituido con cloro apropiado en el acoplamiento de paladio.

5 102. De la reacción de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol con 4-bromobut-1-eno en presencia de carbonato de potasio se obtuvo 3,5-dibromo-1-(but-3-en-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol; este material se cicló para obtener 2-bromo-7-metiliden-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol mediante 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (SPhos Pd G2) y trietilamina a temperatura elevada. La ozonólisis posterior a la cetona fue seguida de la reacción con trifluoruro de (diethylamino)azufre para obtener el 2-bromo-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol requerido.

10 103. La conversión de C29 en el ácido 2-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoico requerido se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito en las Etapas 5 y 6 de la *Preparación P10*. LCMS *m/z* 218,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,01 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,91 (br d, *J*_{HF} = 23,1 Hz, 3H).

15 104. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 9:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 148, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 149.

20 105. Se aciló 3-bromobenzohidrazida con cloruro de acetilo en presencia de trietilamina, y luego se cicló mediante reacción con cloruro de p-toluenulfonilo y trietilamina para obtener la 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina requerida.

25 106. De la yodación de 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol con *N*-yodosuccinimida en *N,N*-dimetilformamida a temperatura elevada se obtuvo 3-yodo-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol; este material se convirtió en el 1-(difluorometil)-3-yodo-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol requerido mediante el procedimiento descrito para la síntesis de C31 a partir de C30 en la *Preparación P13*.

30 107. De la reacción de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol con ácido ciclopripilborónico en presencia de acetato de cobre(II), 2,2'-bipiridina y carbonato de sodio en 1,2-dicloroetano a 70 °C se obtuvo 3,5-dibromo-1-ciclopripil-1*H*-1,2,4-triazol. Luego, se llevó a cabo el intercambio de litio-halógeno mediante *n*-butil litio (1,1 equivalentes) a -78 °C, y el anión resultante se hizo reaccionar con *N,N*-dimetilformamida para obtener 3-bromo-1-ciclopripil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído. Este se hizo reaccionar con trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre en diclorometano para obtener el 3-bromo-1-ciclopripil-5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol requerido.

35 108. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 μm; fase móvil: 86:14 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 50 ml/minuto]. El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 190, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 191. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 μm; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,0 ml/minuto], el Ejemplo 190 exhibió un tiempo de retención de 2,70 minutos. El Ejemplo 191 tuvo un tiempo de retención de 3,33 minutos en las mismas condiciones.

40 45 109. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralcel OD, 25 x 250 mm, 10 μm; fase móvil: 4:1 hexano/etanol; velocidad de flujo: 25 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 192, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 193. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4,6 x 150 mm, 5 μm; fase móvil: 85:15 hexano/etanol; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 192 exhibió un tiempo de retención de 6,20 minutos. El Ejemplo 193 tuvo un tiempo de retención de 7,06 minutos en las mismas condiciones.

50 55 110. Se llevó a cabo una purificación final mediante cromatografía C18 de fase inversa (fase móvil A: agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: de 0 % a 45 % de B).

60 65 111. Mediante el procedimiento descrito para la síntesis de P13 a partir de C30 en la *Preparación P13*, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de metilo se convirtió en el ácido 2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]propanoico requerido. LCMS *m/z* 218,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,14 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*_{HF} = 73,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 3,80 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

60 65 112. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante HPLC (columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 50 x 250 mm, 10 μm; fase móvil: 4:1 etanol/acetonitrilo; velocidad de flujo: 30 ml/minuto). El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 194, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 195. En HPLC analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 150 mm, 5 μm; fase móvil: 4:1 etanol/acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,5 ml/minuto), el Ejemplo 194 exhibió un tiempo de retención de 6,48 minutos. El Ejemplo 195 tuvo un tiempo de retención de 8,08 minutos en las mismas condiciones.

Ejemplo AA. Ensayo de afinidad de fijación *in vitro* con hMC4R

- La afinidad de fijación de los compuestos de prueba en el receptor de la hormona estimulante de α -melanocitos (hMC4R) se evaluó mediante un ensayo de fijación competitiva de radioligandos. Se usaron células de ovarios de hámster chino (CHO) recombinantes que expresaban de manera estable hMC4R (PerkinElmer N.º ES-191-C) para la fijación competitiva. Las membranas de hMC4R se cultivaron en medio esencial modificado de Dulbecco y medio F-12 de Ham (DMEM/F12), 10 % de suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor, 0,4 mg/ml de genetina y 2 mM de L-glutamina. Las membranas celulares se agruparon y congelaron hasta que se realizó el ensayo.
- Los compuestos se solubilizaron en 100 % de dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 30 mM. Se creó una dilución en serie de intermedio de 10 puntos con diluciones semilogarítmicas en 100 % de DMSO con una concentración máxima de 0,03 mM. Los compuestos diluidos en serie se colocaron como 1 μ l/cavidad, en placas Costar 3363 de 96 cavidades. El rango de compuesto final en el ensayo fue de 300 nM a 0,01 nM con una concentración final de DMSO de 1 %. Se agregaron cavidades de control, que contenían 1 μ l de 2 mM (2 μ M final) de la hormona estimulante de α -melanocitos (α -MSH-Tocris N.º 2584) a las cavidades de fijación no específica y 1 μ l de 100 % de DMSO para las cavidades de control de fijación total. Esto fue seguido de la adición de 80 μ l de amortiguador de ensayo [HEPES 25 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 2,5 mM, NaCl 150 mM, comprimido inhibidor de proteasa sin EDTA completo (Thermo Scientific N.º 11873580001) y 0,25 % de BSA]. Se agregaron 10 μ l de [¹²⁵I]-(Nle^4 , D-Phe⁷)- α -MSH (PerkinElmer N.º NEX3520) a todas las cavidades a 10 veces la concentración final de 0,5 nM. La concentración de radioligando utilizada estaba por debajo de la constante de disociación de equilibrio (K_d) de 2,59 nM. La concentración exacta de radioligando utilizada para cada experimento se determinó mediante recuento de centelleo líquido y se ajustó si era necesario.
- Se descongelaron las membranas de células de hMC4R congeladas y se homogeneizaron con Dounce. Los homogeneizados se volvieron a suspender en amortiguador de ensayo hasta una concentración de 2 μ g por cavidad. La reacción de fijación competitiva se inició mediante la adición de 10 μ l de solución de membrana de MC4R a las placas listas para el ensayo que contenían el compuesto de prueba y [¹²⁵I]-(Nle^4 , D-Phe⁷)- α -MSH. Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, las muestras de ensayo se filtraron rápidamente a través de placas de filtro Unifilter-96 GF/B recubiertas con PEI mediante un recolector de placas de filtro (PerkinElmer) y se enjuagaron con amortiguador de lavado helado [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico 25 mM (HEPES), MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2,5 mM y NaCl 500 mM]. Las placas de filtro se secaron durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se selló el fondo de las placas antes de la adición de 50 μ l/cavidad de fluido de centelleo Ultima Gold XR (PerkinElmer 6013111). Luego, las placas se sellaron en la parte superior, se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y luego se determinó la cantidad de radioactividad presente mediante recuento de centelleo líquido en un Microbeta Trilux (PerkinElmer N.º 2450-0060).
- Los datos sin procesar (expresados como recuentos por minuto) se analizaron con ActivityBase (software de gestión de datos IDBS). El efecto porcentual en cada concentración de compuesto se calculó con ActivityBase en función de los valores para las cavidades no inhibidas (controles de fijación total) y las cavidades completamente inhibidas (controles de fijación no específica) en cada placa de ensayo. Se determinó una concentración requerida para el valor de 50 % de inhibición (IC_{50}) a partir de estos datos con un modelo logístico de 4 parámetros. Luego, se calcularon los valores de la constante de disociación de equilibrio para el inhibidor del ligando y la interacción del receptor (K_i) a partir de los valores de IC_{50} con la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$, donde [L] es la concentración del radioligando utilizado en el experimento y K_d es la afinidad del radioligando (determinada en experimentos de saturación separados).

Ejemplo BB. Ensayo de la potencia del antagonista de MC4R funcional *in vitro*

- La potencia del antagonista funcional *in vitro* para los compuestos de prueba se determinó al controlar los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular en células de ovario de hámster chino (CHO-) que expresan de manera estable el receptor de melanocortina-4 humano (MC4R). Después de la activación del agonista, el MC4R humano se asocia con el complejo de proteína G, lo que provoca que la subunidad G α intercambie el GDP fijado por GTP, seguido de la disociación del complejo G α -GTP. La subunidad G α activada puede acoplarse a efectores corriente abajo para regular los niveles de segundos mensajeros o cAMP dentro de la célula. Por lo tanto, la determinación de los niveles de cAMP intracelular permite la caracterización farmacológica. Los niveles de cAMP intracelular se cuantifican mediante un ensayo homogéneo que utiliza la tecnología de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) de CisBio. El procedimiento es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP nativo producido por las células y el cAMP etiquetado con el colorante acceptor, d2. Luego, las dos entidades compiten por la fijación a un anticuerpo anti-cAMP monoclonal etiquetado con criptato. La señal específica es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en las células.
- Los compuestos de prueba se solubilizaron hasta 30 mM en 100 % de dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacenaron. Se creó una dilución en serie de 11 puntos con diluciones en serie de 1 en 3 162 veces en 100 % de DMSO con una concentración máxima de 800 μ M. El compuesto diluido en serie se colocó en una placa de 384 cavidades (Greiner, N.º de cat. 781280) a 40 nl/cavidad con puntos duplicados en cada concentración, y luego se diluyó 1 en 1000 con 40

μ l de amortiguador de ensayo que contenía HBSS, HEPES 20 mM (Invitrogen), 0,1 % de BSA e IBMX (Sigma Aldrich) 250 μ M para crear una placa de intermedio a una concentración de ensayo final 2x (FAC). El rango de concentración de compuesto final en el ensayo fue de 400 nM a 4 pM, con una concentración final de DMSO de 0,1 %.

- 5 Las células CHO- elaboradas de manera interna que expresan de manera estable el receptor MC4R humano acoplado a Gs se colocaron en placas de ensayo de 384 cavidades (Corning, N.º de cat. 3570) en 50 μ l/cavidad de F-12 de Ham que contenía 10 % de FBS inactivado por calor, penicilina/estreptomicina 1x, Glutamax 1 mM (Invitrogen) a una densidad de 2500 células por cavidad y se incubaron a 37 °C (95 % de O₂:5 % de CO₂) durante la noche, con tapas de microclima (Labcyte, N.º de cat. LLS-0310) El día del ensayo, se retiró el medio de la placa de ensayo mediante un movimiento suave y al secar la placa sobre una toalla de papel y se reemplazó con 5 μ l de compuesto antagonista 2x en amortiguador de ensayo (HBSS, HEPES 20 mM, 0,1 % de BSA, IBMX 250 μ M) y 0,1 % de DMSO. Las células se incubaron con el compuesto durante 30 minutos a 37 °C (95 % de O₂:5 % de CO₂) antes de la adición de 5 μ l de EC₈₀ de estimulación con agonista (hormona estimulante de α -melanocitos 200 nM, cMSH, Bachem) y otra incubación de 30 minutos a 37 °C (95 % de O₂:5 % de CO₂). Los niveles de cAMP intracelular se cuantificaron según el protocolo de Cisbio (5 μ l de D2 y luego 5 μ l de criptato, incubado durante 1-2 horas a temperatura ambiente). Las muestras se midieron en un lector de placas Envision (PerkinElmer Life and Analytical Sciences; excitación, 320 nm; emisión, 665 nm/620 nm).
- 10 Los datos se analizaron mediante la relación de intensidad de fluorescencia a 620 y 665 nm para cada cavidad, extrapolada de la curva estándar de cAMP para expresar los datos como nM de cAMP para cada cavidad. Los datos expresados como nM de cAMP luego se normalizaron a las cavidades de control mediante Activity Base (IDBS). El efecto de cero por ciento (ZPE) se definió como nM de cAMP generado a partir de EC₈₀ de estimulación con agonista (cMSH 200 nM). En ausencia de un compuesto de control antagonista, el efecto de cien por ciento (HPE) se definió como nM de cAMPc generado a partir del amortiguador de ensayo/vehículo solamente. Los valores de concentración y % de efecto para cada compuesto se representaron mediante Activity Base con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros, y se determinó la concentración requerida para un 50 % de inhibición (IC₅₀). Luego, los valores de constante de disociación de equilibrio (K_b) se calcularon de acuerdo con la ecuación de Leff-Dougall: K_b = [IC₅₀] / ((2+ ([A]/[EC₅₀])ⁿ)^{1/n} - 1), en donde A es la concentración del agonista expuesto utilizado en el experimento (200 nM) y n= la pendiente.
- 15 La Tabla 2 enumera las actividades biológicas (valores de K_i, ver el Ejemplo AA; y valores de K_b, ver el Ejemplo BB) y los nombres de los compuestos para los Ejemplos 1-201.
- 20
- 25
- 30

Tabla 2. Actividad biológica y nombre del compuesto para los Ejemplos 1-201.

Número de ejemplo	K _i (nM) media geométrica	Recuento utilizado (K _i)	K _b (nM) media geométrica de antagonista	Recuento utilizado (K _b)	Nombre del compuesto
1	0,21	3	0,049	6	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
2	4,5	2	1,2	4	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
3	0,54	3	0,25	5	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
4	30	3	13	2	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
5	>200	1	ND ^a	ND	2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
6	0,44	3	8,5	3	2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2

ES 2 994 968 T3

7	0,62	3	8,1	4	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-1
8	76	1	>95	1	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-2
9	380	2	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1
10	440	2	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-2
11	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-3
12	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-4
13	0,60	8	0,16	4	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
14	0,46	12	0,72	11	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
15	0,25	3	0,051	6	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
16	0,36	3	0,88	3	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
17	69	2	>64	4	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
18	0,18	1	0,55	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[(4,6- ² H ₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
19	>220	1	ND	ND	2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-1
20	0,60	3	ND	ND	2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona, ENT-2
21	2,2	2	20	3	(2R)-1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
22	2	2	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-bromopirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
23	21	1	24	2	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-ona, DIAST-1

ES 2 994 968 T3

24	77	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-2
25	220	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-3
26	210	1	>97	1	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-4
27	2	3	4,6	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-[2-metil-1-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
28	160	2	>97	1	(2 <i>S</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
29	11	1	12	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2 <i>R</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
30	>250	1	>54	1	(2 <i>S</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2 <i>R</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
31	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2 <i>R</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
32	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2 <i>R</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
33	2,6	3	3,2	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato
34	0,90	3	4,2	4	2-(2,4-diclorofenil)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
35	82	1	>95	1	2-(2,4-diclorofenil)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
36	0,52	3	0,19	3	2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
37	180	1	ND	ND	2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
38	>200	1	ND	ND	2-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
39	4,9	3	23	3	2-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
40	150	1	ND	ND	2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1

ES 2 994 968 T3

41	0,53	3	0,12	3	2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
42	1,9	2	9,4	2	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
43	43	1	ND	ND	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
44	54	1	ND	ND	2-[6-(difluorometoxi)-2-metilpirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
45	0,95	2	0,76	2	2-[6-(difluorometoxi)-2-metilpirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato, DIAST-2
46	3,5	2	7,2	2	2-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
47	20	1	ND	ND	2-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
48	0,36	3	1,8	4	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona, DIAST-1
49	64	1	>95	1	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona, DIAST-2
50	0,81	3	2,9	4	2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
51	120	1	>110	1	2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
52	0,68	3	2,6	4	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(2,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona, DIAST-1
53	54	1	>95	1	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(2,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona, DIAST-2
54	0,93	3	4,1	4	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(3,4,5-trifluorofenil)etan-1-ona
55	58	1	>95	1	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona, DIAST-1
56	0,51	3	0,80	4	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(3,4,5-trifluorofenil)propan-1-ona, DIAST-2

ES 2 994 968 T3

57	2,5	3	12	4	2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
58	190	2	>62	1	2-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
59	99	1	ND	ND	2-[5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-1
60	0,54	3	0,18	3	2-[5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-2
61	40	1	ND	ND	2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-1
62	0,15	2	0,080	2	2-[3-(difluorometoxi)-5-metoxifenil]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-2
63	94	1	ND	ND	2-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-1
64	1	3	5,1	3	2-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial, DIAST-2
65	1,7	2	10	2	1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-on, ENT-1
66	250	1	ND	ND	1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-on, sal de formiato parcial, ENT-2
67	2,5	2	14	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato parcial
68	35	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de formiato
69	5,1	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-6-[3-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de trifluoroacetato

ES 2 994 968 T3

70	40	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona, sal de formiato parcial
71	49	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato parcial
72	3,3	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
73	2,7	2	17	2	1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona
74	1,3	3	0,60	2	(2R)-2-{5-fluoro-2-[² H ₃)metiloxi]piridin-4-il}-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato
75	180	1	ND	ND	2-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
76	2,2	3	9	3	2-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
77	84	1	ND	ND	2-[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato parcial, DIAST-1
78	0,62	3	1,2	3	2-[2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato parcial, DIAST-2
79	>250	1	ND	ND	2-[5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
80	8	3	28	3	2-[5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato parcial, DIAST-2
81	6,6	1	ND	ND	2-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de bis(formiato), DIAST-1
82	120	1	ND	ND	2-[2-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
83	0,67	3	0,54	3	2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
84	52	1	ND	ND	2-(2,6-dimetoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2

ES 2 994 968 T3

85	>250	1	ND	ND	2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
86	2,3	1	ND	ND	2-(5-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
87	48	4	ND	ND	2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)etan-1-on, ENT-1
88	>2200	1	ND	ND	2-(4-fluorofenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)etan-1-on, ENT-2
89	1,7	2	>40	2	2-(4-fluorofenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-on
90	0,044	2	0,40	2	(2R)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
91	17	1	ND	ND	(2R)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
92	0,45	5	0,16	3	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il}propan-1-on, DIAST-1
93	16	2	4,1	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il}propan-1-on, DIAST-2
94	1,2	4	0,12	3	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il}propan-1-on, DIAST-1
95	86	3	7,5	1	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-{7-metil-6-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il}propan-1-on, DIAST-2
96	4,1	3	11	3	(2R)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-1
97	100	2	ND	ND	(2R)-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-2
98	2,8	3	19	3	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-1
99	81	2	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-2
100	1,1	4	5,5	3	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-1
101	110	2	ND	ND	(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-(7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)propan-1-on, DIAST-2

ES 2 994 968 T3

102	110	2	>92	1	(2 <i>R</i>)-1-(6-cloro-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)propan-1-ona, DIAST-1
103	>250	1	>92	1	(2 <i>R</i>)-1-(6-cloro-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)propan-1-ona, DIAST-2
104	0,48	3	0,060	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-cloro-2-metoxipridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
105	54	2	16	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-cloro-2-metoxipridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
106	3,5	2	6,3	2	2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]etan-1-ona
107	57	2	ND	ND	2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
108	1,2	2	7,1	2	2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
109	0,73	2	5,8	2	1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-1
110	29	2	ND	ND	1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-2
111	0,25	3	0,47	5	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
112	0,78	3	2	6	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
113	17	1	8	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
114	0,48	3	0,25	6	(2 <i>R</i>)-2-(5-cloro-2-metoxipridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
115	31	2	3,5	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-cloro-2-metoxipridin-4-il)-1-[6-(5-metoxi-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
116	7,1	2	1,7	6	(2 <i>R</i>)-2-(5-fluoro-2-metoxipridin-4-il)-1-[(2 <i>R</i>)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
117	0,28	3	0,070	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-cloro-2-metoxipridin-4-il)-1-[(2 <i>S</i>)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona

118	0,83	4	0,93	4	$(2R)$ -2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
119	>17	2	>1,1	5	$(2R)$ -2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
120	0,40	3	0,080	4	$(2R)$ -2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
121	0,49	3	4	4	1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(3,4-difluorofenil)etan-1-ona
122	0,49	3	0,11	4	$(2R)$ -1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
123	0,22	2	0,50	2	1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propan-1-ona, DIAST-1
124	6,7	1	0,81	5	1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)propan-1-ona, DIAST-2
125	3,4	1	5,1	3	2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
126	140	2	ND	ND	2-(2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
127	0,97	1	1,1	2	2-[2-(difluorometil)-6-metoxipirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
128	10	3	3,8	4	2-[2-(difluorometil)-6-metoxipirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
129	0,44	4	1,5	4	2-[2-(difluorometil)-6-metoxipirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
130	5,9	4	9	2	2-[2-(difluorometil)-6-metoxipirimidin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
131	5,8	3	16	5	$(2R)$ -2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
132	3,4	2	35	3	2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1

ES 2 994 968 T3

133	63	1	ND	ND	2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
134	220	2	>97	1	2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
135	3,8	2	10	3	2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
136	1,4	3	0,16	3	2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
137	59	1	19	2	2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
138	0,90	2	0,44	4	(2R)-1-[(2S)-6-[1-(difluorometil)-2-metil-1H-imidazol-4-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)propan-1-on
139	13	2	21	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
140	6,3	2	19	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de trifluoroacetato
141	14	2	29	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(piridazin-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
142	1,8	2	3,6	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
143	1,3	3	2,6	3	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de trifluoroacetato
144	2	3	8,5	3	(2R)-1-[(2S)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)propan-1-on, sal de trifluoroacetato
145	8,7	3	54	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de trifluoroacetato
146	1,2	3	1,2	3	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-1-[(2S)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, sal de trifluoroacetato
147	0,62	2	0,57	2	(2R)-1-[(2S)-6-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)propan-1-on

ES 2 994 968 T3

148	12	1	19	3	2-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-1
149	1,8	2	7,9	2	2-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on, DIAST-2
150	3,9	2	9	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(1,2-tiazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
151	23	2	40	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
152	2,5	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
153	3,3	2	15	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
154	0,72	2	9,5	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
155	27	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
156	5,9	2	20	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(6-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
157	15	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(4-ter-butil-1,3-tiazol-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on
158	3,2	2	23	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(5-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
159	18	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on
160	200	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(3,5-dimetil-1,2-benzoxazol-6-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on
161	47	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
162	8,2	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[3-(propan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on
163	2,8	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on

ES 2 994 968 T3

164	18	2	>57	1	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(3-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
165	81	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
166	8,2	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(4-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
167	5,4	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
168	86	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(piperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
169	7,6	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(piridin-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
170	43	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
171	3,6	1	ND	ND	<chem>(2R)-1-[(2S)-6-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on</chem>
172	>250	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridin-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
173	85	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
174	26	1	ND	ND	<chem>(2R)-1-[(2S)-6-[6-(difluorometil)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on</chem>
175	45	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
176	26	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
177	59	1	ND	ND	<chem>(2R)-1-[(2S)-6-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on</chem>
178	4,7	1	ND	ND	<chem>(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-on</chem>
179	21	1	ND	ND	<chem>(2R)-1-[(2S)-6-[5-(difluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-on</chem>

ES 2 994 968 T3

180	21	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
181	2,4	2	14	2	(2R)-1-[(2S)-6-[6-(difluorometil)piridin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
182	12	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
183	4	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[6-metil-2-(propan-2-il)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
184	6,3	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
185	5,5	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-[4-(dimetilamino)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
186	19	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
187	5,5	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[1-metil-5-(morpholin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
188	0,41	2	0,086	2	(2R)-1-[(2S)-6-[1-(difluorometil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
189	1,3	2	4,3	2	(2R)-1-[(2S)-6-[1-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
190	2,3	3	5,9	4	2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1
191	230	1	>94	1	2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
192	0,27	2	ND	ND	2-[2-(difluorometoxi)-6-metoxipiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato parcial, DIAST-1
193	28	1	ND	ND	2-[2-(difluorometoxi)-6-metoxipiridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
194	92	1	ND	ND	2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1

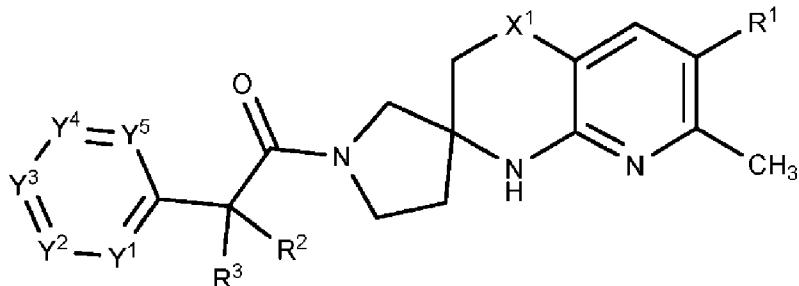
195	1,2	3	3,5	3	2-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2
196	8,1	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[2-(morpholin-4-il)pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona
197	18	2	33	2	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-6-(6-metoxipirazin-2-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, sal de formiato
198	2,5	2	8,3	2	(2R)-1-[(2S)-6-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
199	15	2	>54	1	(2R)-1-[(2S)-6-(6-ciclopropilpiridazin-3-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona, sal de formiato parcial
200	0,82	2	0,59	2	(2R)-1-[(2S)-6-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-metil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propan-1-ona
201	110	1	ND	ND	(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona

a. ND: No determinado

Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente como de ejemplo, indicándose el verdadero alcance de la invención mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo o R^{1a}, en el que cada uno del C₃₋₆ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^B seleccionados independientemente, y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^B seleccionados independientemente, en el que cada R^B es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo, o R^{B1}; o dos R^B adyacentes junto con los dos átomos formadores de anillo del fenilo al que están unidos forman un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

15 R^{1a} es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en el que cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo, -N(C₁₋₄ alquil)₂, R^{A1}, o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en el que cada uno de los C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo, y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes junto con los dos átomos formadores de anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros al que están unidos forman un anillo de benceno fusionado o un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros o un heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

25 R^{A1} es heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

30 R^{B1} es heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

35 X¹ es C(R^X)₂, en el que cada R^X es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

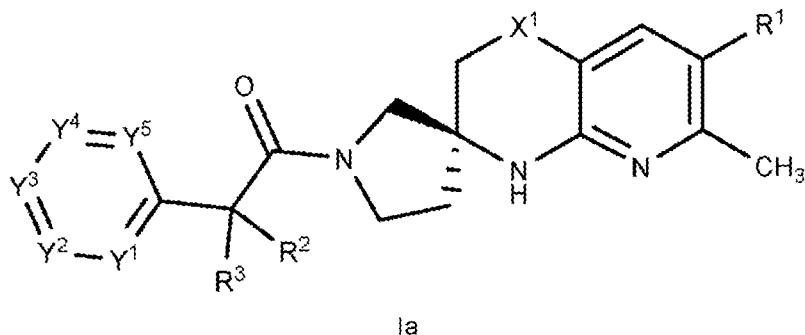
cada uno de R² y R³ es independientemente H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₁₋₄ haloalquilo, (C₁₋₄ alcoxi)-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₄ cicloalquilo, or (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo, en el que cada uno de C₃₋₄ cicloalquilo y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

40 o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi;

45 cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, y Y⁵ es independientemente CR⁴ o N, siempre que no más de 3 de Y¹, Y², Y³, Y⁴, y Y⁵ sean N; y

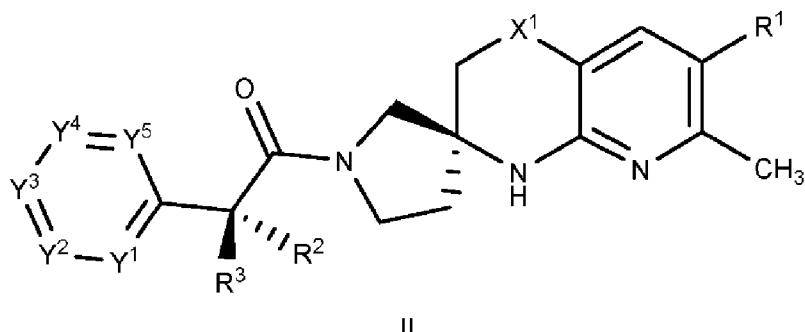
50 cada R⁴ es independientemente H, halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, -N(C₁₋₂ alquil)₂, C₃₋₄ cicloalquilo, or (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en el que cada uno de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo, y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi.

55 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula Ia:



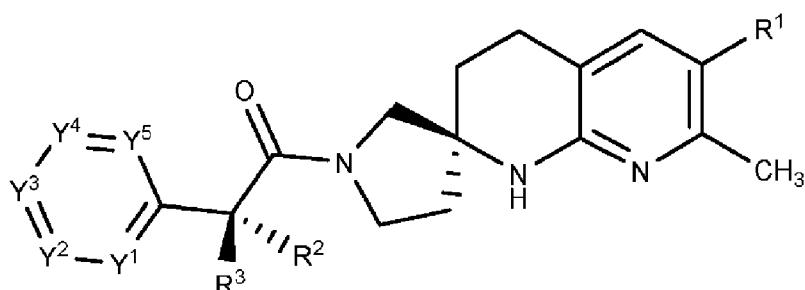
Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula III:



III

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que:

R¹ es R^{1a}; y

10 R^{1a} es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A seleccionados independientemente, en donde cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₄ cicloalquilo, o (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo-, en el que cada uno de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo, y (C₃₋₄ cicloalquil)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi; o dos R^A adyacentes junto con los dos átomos del anillo del heteroarilo de 6 miembros al que están unidos forman un anillo de benceno fusionado o un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y C₁₋₄ haloalcoxi.

15 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, en el que R^{1a} es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^A seleccionados independientemente, en el que cada R^A es halógeno, -OH, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, o C₃₋₄ cicloalquilo.

20 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 4, en el que R^{1a} es pirimidin-2-ilo.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada uno

de R² y R³ es independientemente H, F o C₁₋₄ alquilo.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² es metilo y R³ es H.

5 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Y³ es N y cada uno de Y¹, Y², Y⁴, y Y⁵ es independientemente CR⁴; o en el que cada R⁴ es independientemente H, halógeno o C₁₋₂ alcoxi.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1;

10 2-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1;

2-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-2;

15 1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-[4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona, DIAST-1;

1-*(4,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il)*-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona, DIAST-1;

(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

20 (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

(2R)-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona;

(2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[7-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, DIAST-1; y

25 (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-[(4,6-²H₂)pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridin-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 que es una forma cristalina de (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(2S)-7-metil-6-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-1H-espiro[1,8-naftiridina-2,3'-pirrolidin]-1'-il]propan-1-ona.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar una afección, enfermedad o trastorno relacionado con MC4R en un ser humano, en el que el procedimiento comprende administrar al ser humano que lo necesita un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

40 14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para tratar una afección, enfermedad o trastorno en un ser humano, donde el procedimiento comprende administrar al ser humano que lo necesita un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de caquexia [incluyendo, por ejemplo, caquexia asociada con una enfermedad crónica, tal como caquexia asociada con cáncer, caquexia asociada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, por ejemplo, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), caquexia asociada con enfermedad renal crónica (CKD); caquexia asociada con el tratamiento de una enfermedad crónica, tal como, caquexia asociada con el tratamiento de cáncer o caquexia asociada con el tratamiento de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, CHF)]; anorexia

o anorexia nerviosa (por ejemplo, anorexia geriátrica, anorexia asociada con quimioterapia y/o radioterapia); náuseas; emesis; pérdida de peso (p. ej., pérdida de peso involuntaria); retraso del crecimiento; sarcopenia; pérdida muscular; debilidad muscular; fragilidad; osteoporosis; trastornos óseos (p. ej., pérdida ósea); dolor; dolor neuropático; ansiedad (p. ej., trastorno de estrés postraumático o PTSD); depresión; hipertensión; desnutrición; obesidad (p. ej., sarcopenia resultante de obesidad crónica); disfunción sexual; y enfermedad inflamatoria (p. ej., una enfermedad inflamatoria asociada con anorexia o caquexia o sarcopenia o pérdida muscular).

5 15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para antagonizar un receptor de melanocortina-4 (MC4R) que comprende poner en contacto el MC4R con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

FIG. 1

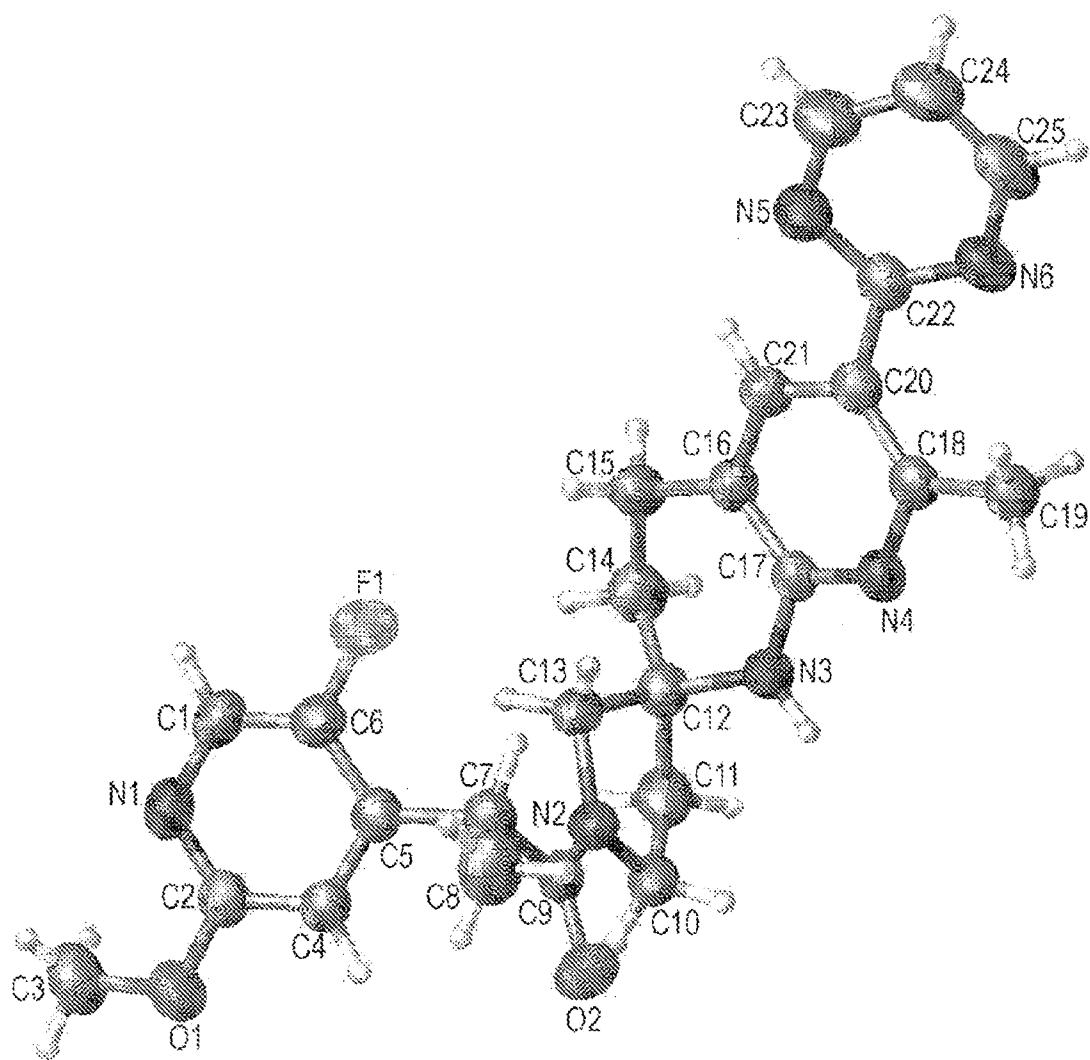


FIG. 2

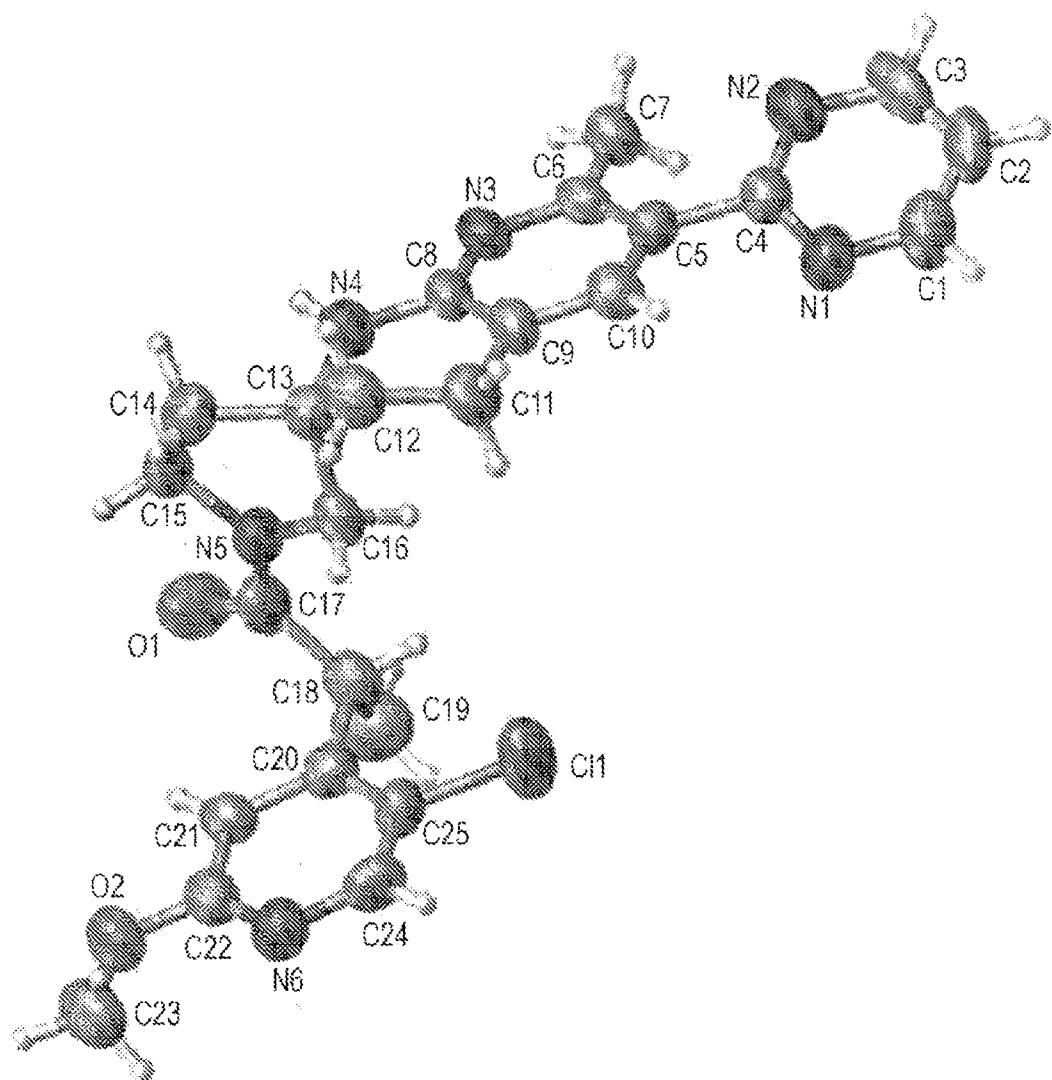


FIG. 3

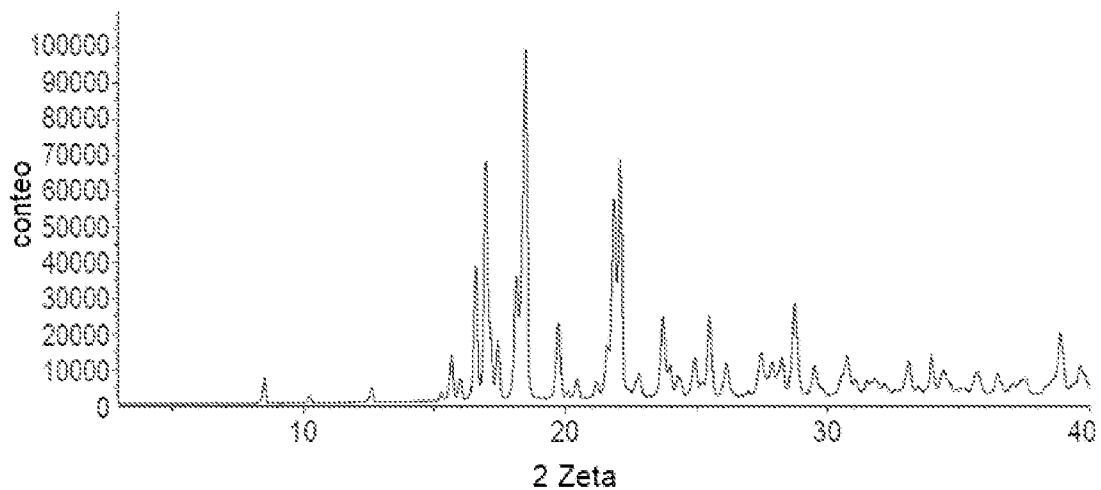


FIG. 4

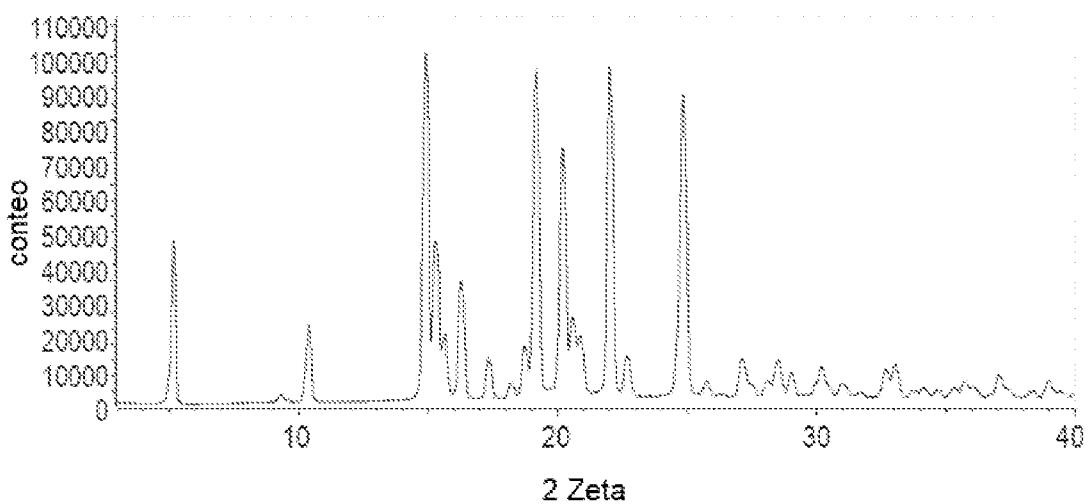


FIG. 5

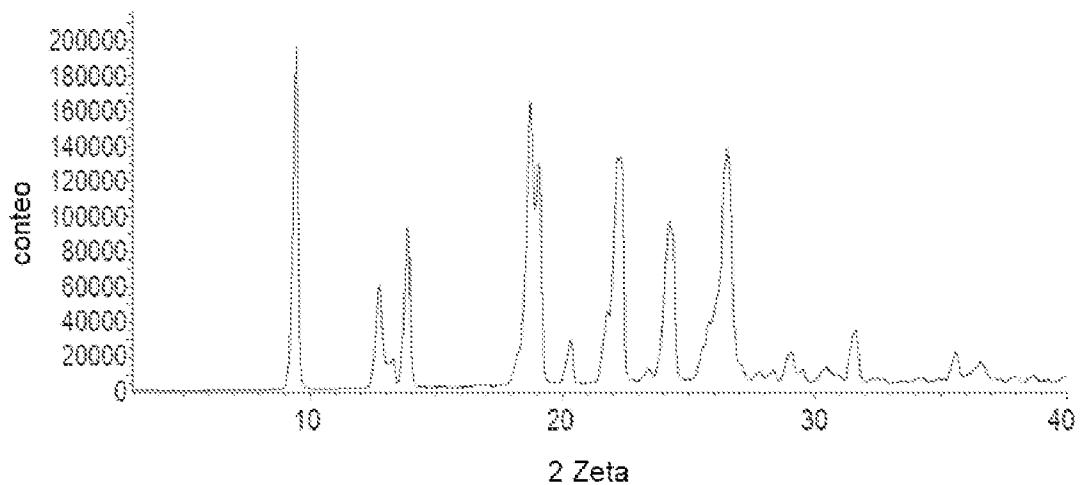


FIG. 6

