

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 404**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2019** **E 22173105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 4086254**

54 Título: **Inhibidores de la integrina**

30 Prioridad:

29.08.2018 US 201862724423 P

10.06.2019 US 201962859457 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.05.2025

73 Titular/es:

MORPHIC THERAPEUTIC, INC. (100.00%)

35 Gatehouse Drive A2

Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

HARRISON, BRYCE A.;
DOWLING, JAMES E.;
BURSAVICH, MATTHEW G.;
TROAST, DAWN M.;
LIPPA, BLAISE S.;
ROGERS, BRUCE N.;
HAHN, KRISTOPHER N.;
ZHONG, CHENG;
QIAO, QI;
LIN, FU-YANG;
SOSA, BRIAN;
GERASYUTO, ALEKSEY I.;
BORTOLATO, ANDREA;
SVENSSON, MATS A.;
HICKEY, EUGENE;
KONZE, KYLE D.;
DAY, TYLER y
KIM, BYUNGCHAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 019 404 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

Inhibidores de la integrina

Campo técnico

Esta divulgación se refiere a nuevos compuestos químicos y métodos útiles para inhibir la integrina $\alpha\beta6$.

5 Antecedentes

Las integrinas se expresan en la superficie de la mayoría de las células humanas. Su patología contribuye a un conjunto diverso de enfermedades humanas, incluidos trastornos plaquetarios, aterosclerosis, cáncer, osteoporosis, fibrosis, neuropatía diabética del riñón, degeneración macular y diversas enfermedades autoinmunes y de inflamación crónica.

10 El papel de las integrinas como objetivos farmacológicos ha sido reconocido desde hace mucho tiempo, y la Food and Drug Administration ha aprobado un total de seis inhibidores de integrinas inyectables para el tratamiento de diversas indicaciones terapéuticas: enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome coronario agudo.

15 Existe una necesidad de nuevas clases de inhibidores de la integrina. Ha habido una notable ausencia de éxito terapéutico con inhibidores de integrina biodisponibles por vía oral. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de un inhibidor de integrina de molécula pequeña de $\alpha\beta6$ adecuado para administración oral. La vía de administración oral es la preferida para la administración de moléculas pequeñas, ya que permite administrar una amplia gama de dosis, permite la autoadministración conveniente del paciente, es adaptable a diferentes regímenes de dosificación y no necesita equipo especial. Por lo tanto, es importante identificar compuestos inhibidores de la integrina $\alpha\beta6$ que no solo sean potentes en el objetivo biológico previsto, sino que también demuestren otras características relacionadas con la capacidad del compuesto para ser absorbido en el cuerpo (por ejemplo, después de la administración oral) de una manera terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de la integrina $\alpha\beta6$ se pueden seleccionar con base en su potencia y del rendimiento en un ensayo de permeabilidad *in vitro* (por ejemplo, evaluando la capacidad de los compuestos para atravesar una capa de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) desde el lado apical al basolateral (A→B)).

Resumen

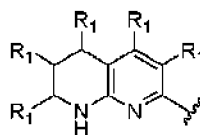
Los Solicitantes han descubierto nuevos compuestos inhibidores de la integrina $\alpha\beta6$ y han evaluado ejemplos representativos de dichos compuestos, tanto para potencia bioquímica (por ejemplo, utilizando el ensayo del Ejemplo 35 para evaluar ensayos de polarización de fluorescencia de compuestos para la unión de $\alpha\beta6$) como para propiedades de permeabilidad *in vitro* (por ejemplo, utilizando el ensayo del Ejemplo 36 para evaluar la permeabilidad de MDCK). Los valores de permeabilidad de MDCK inferiores a 5×10^{-6} cm/s predicen una baja absorción en el intestino, mientras que los valores de permeabilidad superiores a 5×10^{-6} cm/s predicen una absorción suficiente en el intestino para la dosificación oral de un fármaco de molécula pequeña.

35 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



donde:

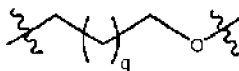
A es



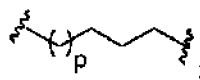
40

; donde todas las instancias de R_1 son H

B se selecciona del grupo que consiste en:

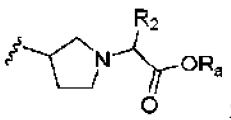


, y

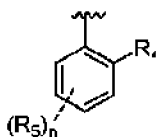


q es 0, 1, 2 o 3; y p es 2;

C es



5 R₂ es



, y n en R₂ es 0 o 1;

R₄ es heterocicloalquilo;

R₅ es F;

10 R_a es H; y

la configuración absoluta en cualquier estereocentro es R, S o una mezcla de ellos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las tablas

15 Tabla 1 es una tabla que resume la inhibición de la integrina $\alpha\beta6$ por compuestos de ejemplo, medida en un ensayo de polarización de fluorescencia.

Tabla 2 es una tabla que resume la inhibición de la integrina $\alpha\beta6$ por compuestos de ejemplo, medida en un ensayo de polarización de fluorescencia.

Tabla 3 es una tabla que resume las propiedades de permeabilidad de los compuestos de ejemplo de la Tabla 1 medidas en un ensayo *in vitro* de MDCK del Ejemplo 36

20 Tabla 4 es una tabla que resume las propiedades de permeabilidad de los compuestos de ejemplo de la Tabla 2 medidas en un ensayo *in vitro* de MDCK del Ejemplo 36

Tabla 5 es una tabla de compuestos de ejemplo que pueden formar parte de la invención.

Descripción detallada

25 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos que inhiben la integrina $\alpha\beta6$. En ciertas realizaciones, los compuestos son selectivos para la integrina $\alpha\beta6$.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos se utilizan en un método de tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por asbesto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica o fibrosis cardíaca.

35 Ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, enantiómeros R- y S-, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas y otras mezclas, que caen dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende incluir en esta invención todos estos isómeros, así como sus mezclas. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar

los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

"Alquilo" se refiere a una fracción de cadena de carbono completamente saturada, cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado, o hasta 30 átomos de carbono si no se hace ninguna especificación. Por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono se refiere a fracciones tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y aquellas fracciones que son isómeros posicionales de estas fracciones. El alquilo de 10 a 30 átomos de carbono incluye decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosilo y tetracosilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas rectas, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas), y más preferiblemente 20 o menos. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Tal como se utiliza en este documento, el término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de carbonos, por ejemplo de 2 a 12 átomos de carbono, que contiene dos puntos de unión al resto del compuesto en su cadena de carbono más larga. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilenilo incluyen metileno -(CH₂)-, etileno -(CH₂CH₂)-, n-propileno -(CH₂CH₂CH₂)-, isopropileno -(CH₂CH(CH₃))-, y similares. Los grupos alquilenilo pueden ser cíclicos o acíclicos, con cadena de carbono ramificada o no ramificada, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

"Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos o con puente o espirocíclicos, o policíclicos, cada uno de los cuales tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen de 3-6 carbonos en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

A menos que se especifique lo contrario en cuanto al número de carbonos, "alquilo inferior", como se utiliza en este documento, significa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura principal, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Del mismo modo, "alquilenilo inferior" y "alquilenilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. A lo largo de la solicitud, los grupos alquilo preferidos son los alquilos inferiores. En ciertas realizaciones, un sustituyente designado en este documento como alquilo es un alquilo inferior.

"Alquilenilo" se refiere a cualquier fracción de cadena de carbono insaturada, cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado, o hasta 26 átomos de carbono si no se especifica ninguna limitación en el número de átomos de carbono; y que tiene uno o más enlaces dobles en la fracción. El alquilenilo de 6 a 26 átomos de carbono se ejemplifica con hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, eicosenilo, heneicososenilo, docosenilo, tricosenilo y tetracosenilo, en sus diversas formas isoméricas, donde los enlaces insaturados pueden estar ubicados en cualquier parte de la fracción y pueden tener la configuración (Z) o (E) sobre los enlaces dobles.

El término "arilo" como se utiliza en este documento incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos de 3 a 12 miembros en los que cada átomo del anillo es carbono (es decir, arilo carbocíclico) o donde uno o más átomos son heteroátomos (es decir, heteroarilo). Preferiblemente, los grupos arilo incluyen anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 6 a 10 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquilenilos, cicloalquilenilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos arilo carboxicíclicos incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares. Los grupos heteroarilo incluyen estructuras de anillo aromático sustituidas o no sustituidas de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. El arilo y el heteroarilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Cada instancia de un grupo arilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 4 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, de 1 a 2 sustituyentes o solo 1 sustituyente. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquilenilo, alquilenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclo, fracciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tales como trifluorometilo), ciano o similares. Por ejemplo, en

ciertas realizaciones, el grupo arilo puede ser un C₅-C₁₂ arilo no sustituido y en ciertas realizaciones, el grupo arilo puede ser un C₅-C₁₀ arilo sustituido.

El término "halo", "haluro" o "halógeno" como se utiliza en este documento significa halógeno e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a ello, flúor, cloro, bromo, yodo y similares, tanto en forma radiactiva como no radiactiva. En una realización preferida, el halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

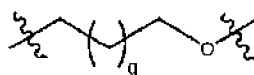
Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromo, xanteno, fenoxathiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, sulfamilo, sulfino, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una fracción aromática o heteroaromática, -CF₃, -CN, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos aquí anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ninguna manera a los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución se realiza de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre espontáneamente una transformación como por reordenamiento, ciclización, eliminación, etc.

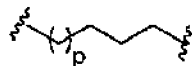
El término "sustituido" se refiere a fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución se realice de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente una transformación, como por ejemplo mediante reordenamiento, ciclización, eliminación, etc. Tal como se utiliza en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en este documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o una fracción aromática o heteroaromática. En realizaciones preferidas, los sustituyentes en alquilo sustituido se seleccionan entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, carbonilo, ciano o hidroxilo. En realizaciones más preferidas, los sustituyentes en alquilo sustituido se seleccionan entre flúor, carbonilo, ciano o hidroxilo. Los expertos en la materia entenderán que los sustituyentes pueden sustituirse ellos mismos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a fracciones químicas en este documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o fracción "arilo" incluye implícitamente variantes sustituidas y no sustituidas.

Para los efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con las Tabla Periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª edición, 1986-87, cubierta interior.

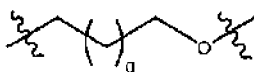
La invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde B se selecciona del grupo que consiste en:



, y

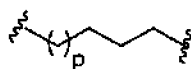


; q es 0, 1, 2 o 3; y p es 2. En algunas realizaciones, B es



5

. En algunas realizaciones, B es



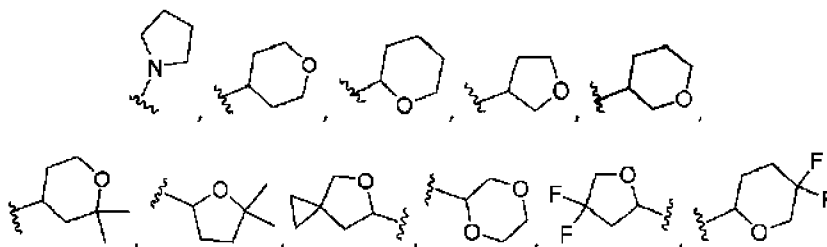
En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. p es 2.

10 La invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde R_1 es H. De acuerdo con la invención, todas las instancias de R_1 son H.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, donde n es 0. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, donde n es 1.

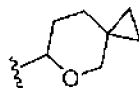
15 La invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde R_4 es heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 se selecciona de

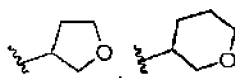


20

, y

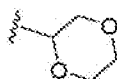


En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 se selecciona entre opcionalmente sustituido



25

, o



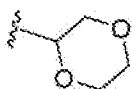
. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 es



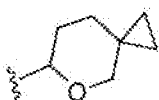
. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 es



5 . En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 es

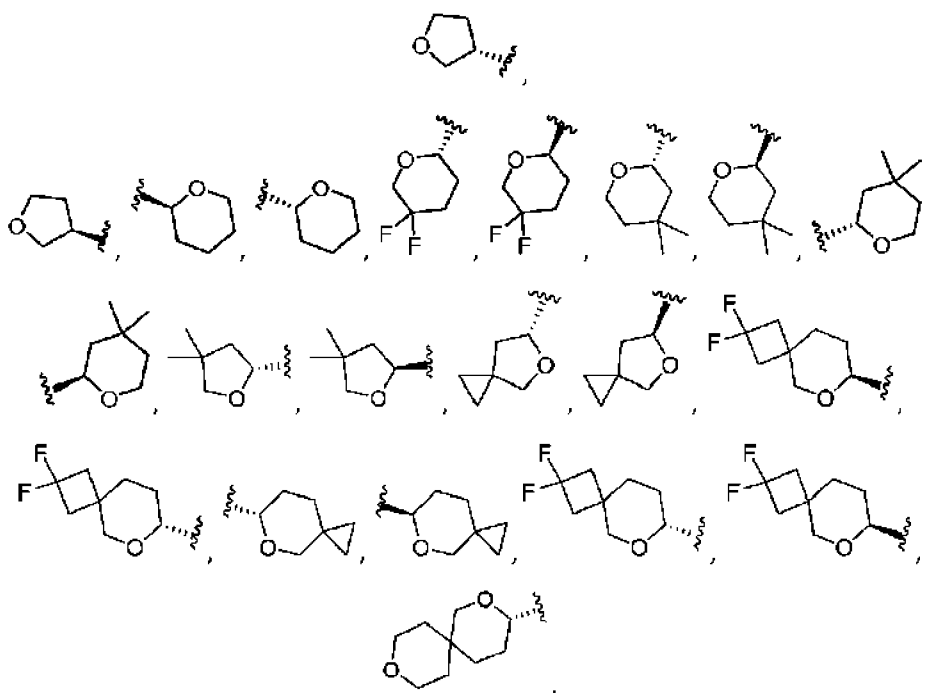


. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_4 es



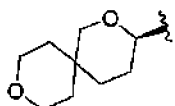
10

. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde R_4 se selecciona de



15

y



20 La invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde R_5 es F.

La invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, R_a es H.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde la configuración absoluta en cualquier estereocentro es R. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde la configuración absoluta en

cualquier estereocentro es S. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde la configuración absoluta en cualquier estereocentro es una mezcla de R y S.

5 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos antes mencionados, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos divulgados en la Tabla 5.

Composiciones farmacéuticas de ejemplo

10 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, involucrado en llevar o transportar la sustancia química en cuestión desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, no ser perjudicial para el paciente y ser sustancialmente no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, como propilenglicol; (11) polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son apirógenas, es decir, no inducen elevaciones significativas de temperatura cuando se administran a un paciente.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicas de los compuestos. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado los compuestos purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

35 En otros casos, los compuestos útiles en los métodos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de un compuesto o compuestos. Estas sales también pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado los compuestos purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., *supra*).

50 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" (o "cantidad efectiva") de un compuesto con respecto al uso en el tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un humano) alivia un síntoma, mejora una condición o retrasa la aparición de condiciones de enfermedad de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o condición a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

55 Los compuestos inhibidores de la integrina $\alpha v \beta 6$ proporcionados en este documento son útiles para el tratamiento de diversas indicaciones terapéuticas, como enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome coronario agudo. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Cabe

señalar que los valores de dosis también variarán según la gravedad de la afección a aliviar. Se debe entender además que, para cada sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos en este documento son solo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse de una vez o dividirse en varias dosis más pequeñas que se administrarán a intervalos de tiempo variables.

En ciertas realizaciones, el modo de administración del compuesto activo es oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina o tabletas. Para fines de administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de tabletas, trociscos o cápsulas. Se pueden incluir agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo mencionado anteriormente, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca u otros agentes entéricos.

Métodos de ejemplo de la invención

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar una enfermedad o una afección seleccionada del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por asbesto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca que comprende la etapa de: administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente para uso en métodos, en donde la enfermedad o condición es un tumor sólido (sarcomas, carcinomas y linfomas). Los tumores de ejemplo que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, mielosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bronquios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de conducto biliar intrahepático, cáncer hepatocelular, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, glioma (por ejemplo, adulto, tronco encefálico infantil, astrocitoma cerebral infantil, vía visual infantil e hipotálamo), glioblastoma, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal, cáncer de vejiga urinaria, cuerpo uterino, cáncer cervical uterino, cáncer vaginal, cáncer de ovario, mieloma múltiple, cáncer de esófago, cáncer cerebral (por ejemplo, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, vía visual y glioma hipotalámico), labio y cavidad oral y faringe, laringe, intestino delgado, melanoma, adenoma de colon vellosa, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas (por ejemplo, relacionado con el SIDA, de Burkitt, de células T cutáneas, de Hodgkin, no Hodgkin y del sistema nervioso central primario), un carcinoma mamario, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, enfermedades tumorales, incluidos tumores sólidos, un tumor del cuello o la cabeza, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, macroglobulinemia de Waldenström, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionado con el SIDA, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebeloso infantil, carcinoma de células basales, cáncer de los conductos biliares extrahepáticos, cáncer óseo por histiocitoma fibroso maligno, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, sistema nervioso central primario, astrocitoma cerebeloso, cánceres infantiles, ependimoma, tumor de células germinales extracraneal, tumor de células germinales extragonadal, cáncer de los conductos biliares extrahepáticos, cáncer ocular melanoma intraocular, cáncer ocular por retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de células germinales (por ejemplo, extracraneal, extragonadal y ovárico), tumor trofoblástico gestacional, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma de la vía visual e hipotalámica, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), cáncer laríngeo, fibrohistiocitoma maligno de hueso/osteosarcoma, meduloblastoma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, cáncer de cavidad nasal y senos

paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de paratiroides, feocromocitoma, pineoblastoma, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de células transicionales de uréter, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, síndrome de Sézary, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, cáncer testicular, timoma, tumor trofoblástico gestacional y tumor de Wilms.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente para uso en métodos, en donde la enfermedad o condición es un tumor hematológico. Los tumores homatólogicos de ejemplo que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente para uso en métodos, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente para uso en métodos, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y enfermedad renal crónica.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente para uso en métodos, en donde la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

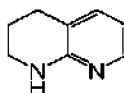
En ciertas realizaciones, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos antes mencionados para uso en métodos, en donde el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos antes mencionados para uso en métodos, en donde el sujeto es humano.

Esquemas y procedimientos generales para la preparación de compuestos de la invención

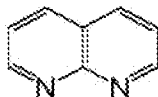
La fracción R_1 y R_2 representa sustituyentes apropiados; L representa un enlazador apropiado, y X representa un halógeno apropiado, tal como Br, Cl o I, u otro grupo saliente tal como mesilato o tosilato.



representa una pirrolidina opcionalmente sustituida apropiada.

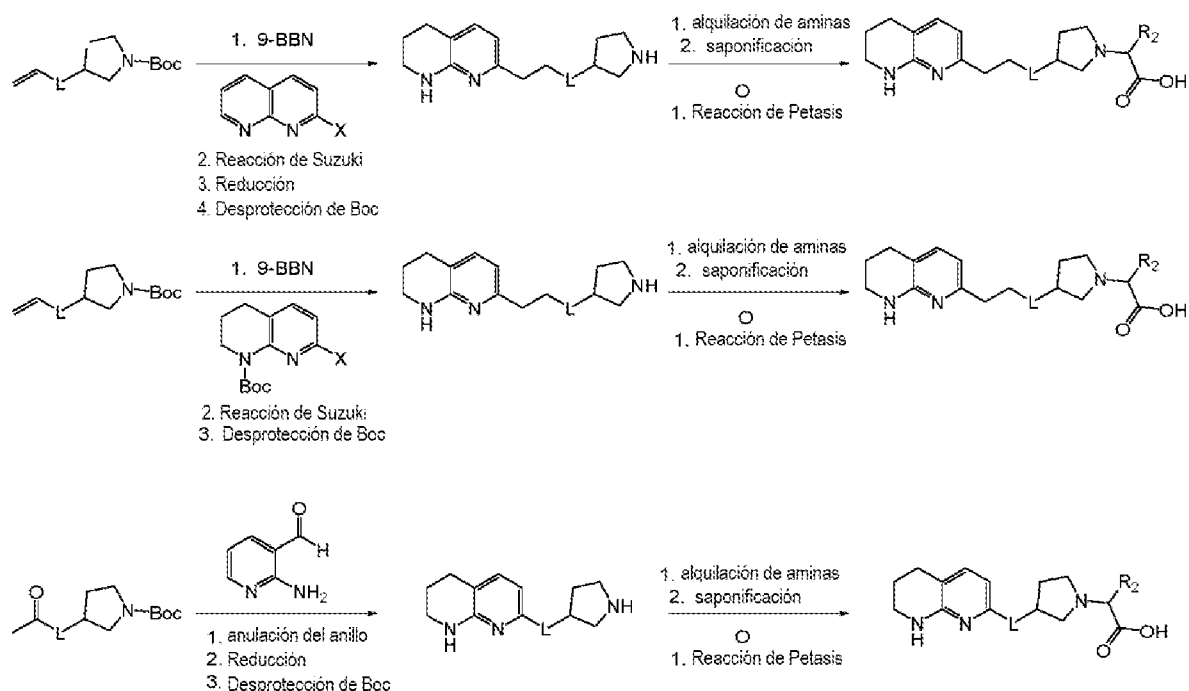


representa una tetrahidronaftiridina opcionalmente sustituida apropiada.



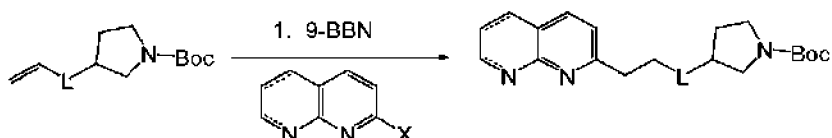
representa una naftiridina opcionalmente sustituida apropiada.

Esquemas generales para la síntesis de inhibidores de $\alpha\text{v}\beta 6$



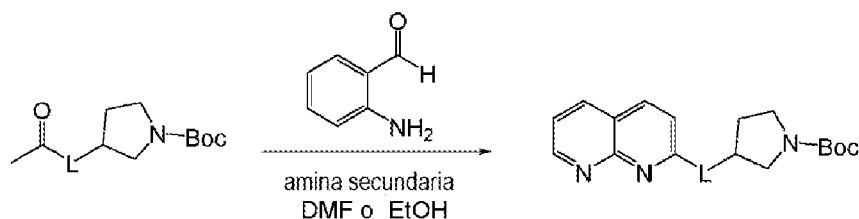
Procedimientos generales

Reacciones de 9-BBN y Suzuki

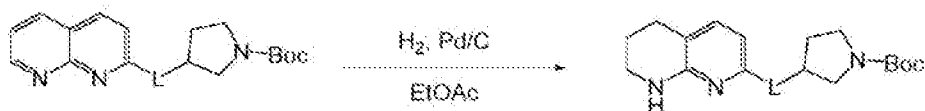


- 5 Los intermedios de alqueno se pueden acoplar de forma cruzada a 2-halo-naftiridinas o tetrahidronaftiridinas mediante el siguiente procedimiento. A una solución de alqueno (1 equiv.) en THF seco (2-10 mL/mmol) bajo Ar se añadió 9-BBN (solución 0.5 M en THF, 1-2 equiv.). La reacción se agitó a 40-80 °C durante 1-4 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2-halonaftiridina o 2-halotetrahidronaftiridina protegida con Boc (1-1,5 equiv.), carbonato de cesio (2-5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ u otra combinación apropiada de Pd/ligando (0.05 a 0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (2-10 mL/mmol). La reacción se agitó a 80-100 °C durante 12-24 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel para obtener el producto de naftiridina unida al alquilo.

Cancelaciones de anillos

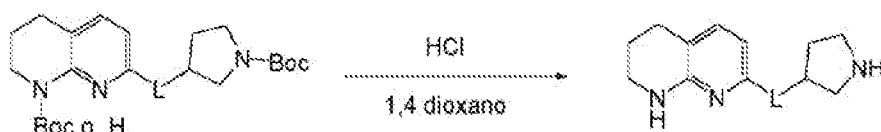


- 15 Las naftiridinas también pueden prepararse a partir de metilcetonas mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de metilcetona (1 equiv.), 2-aminonicotinaldehído (1-2 equiv.) y amina secundaria como pirrolidina o L-prolina (1-2 equiv.) en DMF o EtOH (1-10 mL/mmol) se agitó a 70-100 °C durante 2-10 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel para dar el producto de naftiridina deseado.
- 20 Reducción de naftiridina



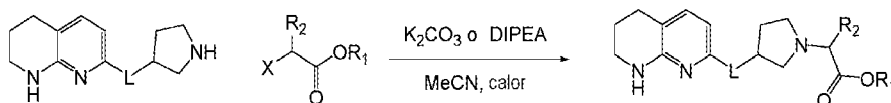
Las naftiridinas pueden reducirse a tetrahydronaftiridinas mediante el siguiente procedimiento. Se agitó una mezcla de una naftiridina apropiada (1 equiv.) y Pd/C (5-20 por ciento en peso de Pd, 0.05 a 0.2 equiv.) en acetato de etilo u otro disolvente apropiado (2-10 mL/mmol) bajo globo de H₂ a temperatura ambiente a 50 °C durante 2-20 horas. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto de tetrahydronaftiridina deseado.

Desprotección de Boc



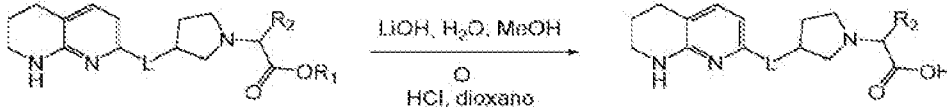
La amina protegida con Boc (1 equiv.) se trató con HCl (4-100 equiv.) en 1,4-dioxano (1-50 mL/mmol de amina) a temperatura ambiente hasta 50 °C durante 1-4 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el producto amina se utilizó crudo o después de la purificación mediante una columna de sílica gel. La amina se puede utilizar cruda como sal de dihidrocloruro o convertirse en la base libre disolviéndola en un disolvente apropiado y lavando con NaHCO₃ acuoso.

Alquilación de aminas:



Una mezcla de amina (1 equiv.), agente alquilante (1-1,5 equiv.) y K₂CO₃ o N,N-diisopropiletilamina (2-10 equiv.) en MeCN o DMF (3-10 mL/mmol de amina) se agitó a temperatura ambiente a 80 °C durante 4-16 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel para obtener el éster de ácido aminoacético deseado. La amina utilizada puede ser la base libre o una sal como clorhidrato o dihidrocloruro. Si la reacción se realiza con una sal de la amina, pueden necesitarse equivalentes adicionales de base.

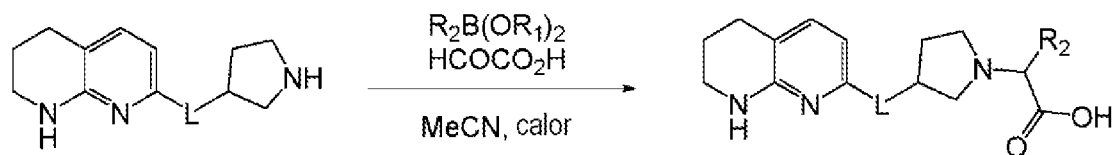
Saponificación:



Para ciertos ésteres tales como R₁ = Me o etilo, el éster puede saponificarse en condiciones básicas. El éster (1 equiv.) se trató con LiOH-H₂O (3-5 equiv.) en MeOH (3-10 mL/mmol éster) y agua (3-10 mL/mmol éster) a temperatura ambiente a 50 °C durante 1-16 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto de ácido carboxílico deseado.

Para ciertos ésteres tales como R₁ = terc-butilo, el éster puede saponificarse en condiciones ácidas. El éster (1 equiv.) se trató con HCl 4 N (4-100 equiv.) en 1,4-dioxano (1-25 mL/mmol de éster) a temperatura ambiente a 50 °C durante 1-16 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto de ácido carboxílico deseado.

Reacción de petasis:



Como alternativa a la secuencia de alquilación/saponificación de amina, se puede utilizar una reacción de Petasis para preparar ciertos análogos de arilo: Se agitó una mezcla de amina (1 equiv.), ácido aril borónico o éster de boronato de arilo (1-1,5 equiv.) y ácido 2-oxoacético (1,5-2 equiv.) en MeCN o DMF (2-10 mL/mmol de amina) a 50-80 °C durante 2-16 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el aminoácido acético deseado.

Métodos analíticos

Métodos de preparación de HPLC

- 10 Las muestras crudas se disolvieron en MeOH y se purificaron mediante HPLC preparativa utilizando un instrumento Gilson 215, longitud de onda de detección 214 nm:

Preparación HPLC A: columna: XBridge C18, 21.2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A agua (10 mM de hidrogenocarbonato de amonio), B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; tasa de flujo: 20 mL/min.

Preparación HPLC B: columna: XBridge C18, 21.2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A agua (ácido fórmico 10 mM), B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; tasa de flujo: 20 mL/min.

- 15 Preparación HPLC C: columna: XBridge OBD C18, 19 * 100 mm, 5 µm; fase móvil: Un agua, B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; tasa de flujo: 20 mL/min.

Métodos de preparación de SFC quirales

Los productos racémicos se separaron en enantiómeros individuales mediante SFC quiral preparativa utilizando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección de 214 nm:

- 20 Preparación quiral SFC A: columna: (R,R)-Whelk-O1, 20*250 mm, 5 µm (decimal), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

Preparación quiral SFC B: columna: AD 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

- 25 Preparación quiral SFC C: columna: AS 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

Preparación quiral SFC D: columna: OD 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

- 30 Preparación quiral SFC E: columna: Celulosa-SC 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

Preparación quiral SFC F: columna: OZ 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

- 35 Preparación quiral SFC G: columna: IC 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

Preparación quiral SFC H: columna: (S,S)-Whelk-O1, 20*250 mm, 5 µm (decimal), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniaco) = 60/40, tasa de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bares.

Métodos analíticos de SFC quirales

- 40 Los productos quirales se analizaron mediante SFC quiral utilizando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección de 214 nm:

SFC quiral A: columna: (R,R)-Whelk-O1, 4.6*100 mm, 5 µm (decimal), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

SFC quiral B: columna: AD 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C,

- 5 fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

Columna C de SFC quiral: AS 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C,

fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

- 10 SFC quiral D: columna: OD4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

SFC E quiral: columna: Celulosa-SC 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

15

SFC quiral F: columna: OZ 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C,

fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

Columna G de SFC quiral: IC 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C,

- 20 fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

SFC quiral H: columna: (S,S)-Whelk-O1, 4.6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: CO₂/metanol (0.2 % metanol amoniacal), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bares.

- 25 SFC quiral I: columna: IC 4.6*250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de la columna: 40 °C,

fase móvil: n-Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 1 mL/min.

SFC quiral J: columna: (S,S)-Whelk-O1 4.6*250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: n-Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 1 mL/min.

30

Columna quiral SFC K: OZ-H 4.6*250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: n-Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 1 mL/min.

SFC L quiral: columna: PAK IG quiral 4.6*250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: n-Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 1 mL/min.

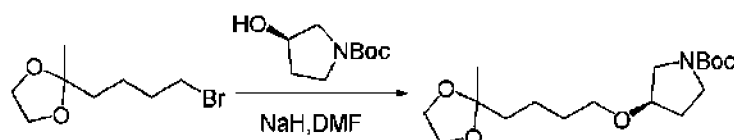
- 35 SFC quiral M: columna: EnantioPak OJ 4.6*250 mm, 5 µm (decimal), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: n-Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA), elución isocrática como en el texto, tasa de flujo: 1 mL/min.

Síntesis de intermedios

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se indican a continuación para uso en la síntesis de ejemplos:

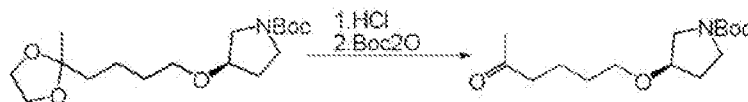
- 40 Preparación de dihidrocloruro de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: (R)-3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



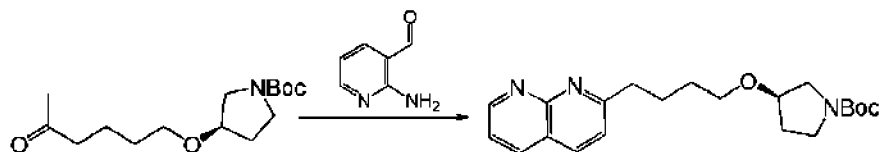
Una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1.09 g, 5.41 mmol), 2-(4-bromobutil)-2-metil-1,3-dioxolano (1.2 g, 5.41 mmol) e hidruro de sodio (260 mg, 10.82 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado (R)-3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (380 mg). Rendimiento 21 % (ESI 330.2 (M+H)⁺).

Paso 2: 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



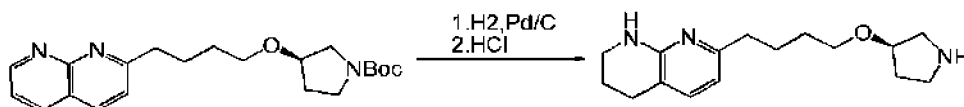
Se trató 3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1.3 g, 3.95 mmol) con una solución de HCl/dioxano (4.0 M, 10 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se diluyó con acetona (10 mL) y H₂O (1 mL). Se añadió carbonato de potasio para ajustar el pH a 8-9, seguido de Boc₂O (1.24 g, 5.69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3, luego se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 15:1) para dar el producto deseado 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (820 mg). Rendimiento 73 % (ESI 186 (M-100)⁺, 230 (M-56)⁺).

Paso 3: 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Una mezcla de 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (820 mg, 2.88 mmol), 2-aminonicotinaldehído (456 mg, 3.77 mmol) y pirrolidina (265 mg, 3.77 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 85 °C durante 4 h. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM:MeOH 15:1) para dar el producto deseado 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (750 mg). Rendimiento 70 % (ESI 372.2 (M+H)⁺).

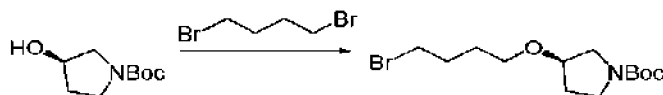
Paso 4: Dihidrocloruro de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



Una mezcla de 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (750 mg, 2.02 mmol), Pd/C (10 %, 500 mg) en EtOAc (10 mL) se agitó a 60 °C durante 6 horas bajo hidrógeno. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con una solución de HCl/dioxano (4.0 M, 4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto deseado dihidrocloruro de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un sólido blanco (600 mg). Rendimiento 96 % (ESI 276.2 (M+H)⁺).

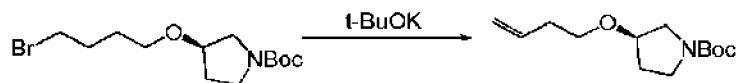
Preparación de dihidrocloruro de (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: 3-(4-bromobutoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



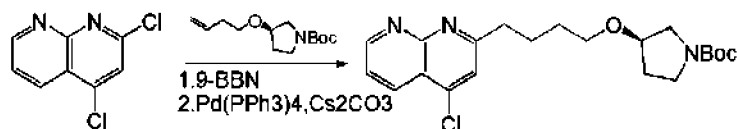
A una solución de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.67 mmol) en n-heptano (10 mL) se añadió solución de hidróxido de sodio al 50 % en agua (5 mL, 31.2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (43.0 mg, 0.13 mmol) y 1,4-dibromobutano (1.595 mL, 13.35 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con éter dietílico (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=4:1) para dar el producto deseado 3-(4-bromobutoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (686 mg). Rendimiento 80 % (ESI 314 (M+H-Boc)⁺).

Paso 2: 3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



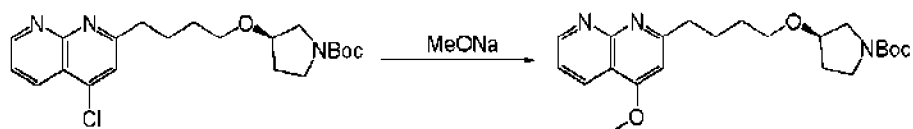
A una solución de (R)-3-(4-bromobutoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (512 mg, 1.58 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió t-BuOK (446 mg, 3.97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el producto deseado 3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (355 mg). Rendimiento 90 % (ESI 186 (M+H-Boc) +).

Paso 3: 3-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



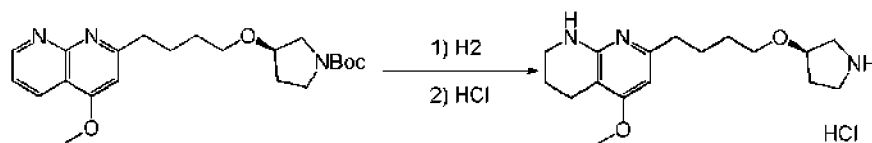
A una solución de (R)-terc-butil 3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (486 mg, 1.8 mmol) en THF (seco, 2 mL) bajo Ar se añadió 9-BBN (solución 0.5 M en THF, 7.2 mL, 3.6 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-1,8-naftiridina (360 mg, 1.8 mmol), carbonato de cesio (1730 mg, 5.4 mmol) y Pd(PPh3)4 (208 mg, 0.18 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL). La reacción se agitó a 90 °C durante 1.5 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 1:1 a 1:10) para dar el producto deseado 3-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 41 % (ESI 406 (M+H) +).

Paso 4: 3-(4-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una solución de 3-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (76 mg, 0.13 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió NaOMe (45 mg, 0.26 mmol). La reacción se agitó bajo reflujo durante la noche, luego se concentró *in vacuo*, se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado 3-(4-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (60 mg). Rendimiento 80 % (ESI 402 (M+H) +).

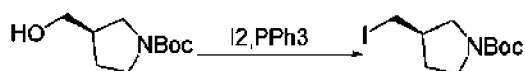
Paso 5: Dihidrocloruro de (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



Una mezcla de 3-(4-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (60 mg, 0.15 mmol) y Pd/C (10 %, 30 mg) en EtOAc (10 mL) se agitó bajo globo de hidrógeno a 30 °C durante 17 horas. La mezcla se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con HCl 4 M en dioxano (3 mL, 12 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo* para dar el producto deseado dihidrocloruro de (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (45 mg). Rendimiento 88 % (ESI 306 (M+H) +).

Preparación de dihidrocloruro de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: 3-(yodometil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Una solución de PPh3 (5.11 g, 19.5 mmol) y 1H-imidazol (1.33 g, 19.5 mmol) en DCM (50 mL) se enfrió a 0 °C y luego se trató lentamente con I2 (4.95 g, 19.5 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió

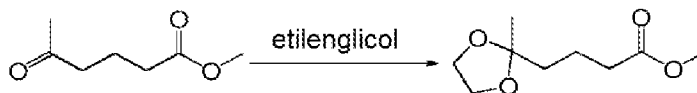
una solución de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 3-(yodometil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (3.7 g). Rendimiento 80 %. (ESI 256 (M+H-56) +).

Paso 2: (R)-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metil)trifenilfosfonio



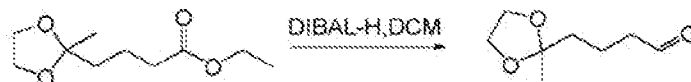
Una solución de 3-(yodometil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3.7 g, 12 mmol) y PPh₃ (4.1 g, 15.5 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (DCM: MeOH 10:1) para dar el producto crudo. Se añadió éter dietílico (30 mL) al producto crudo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró. La torta de filtración se secó *in vacuo* para dar el producto deseado (R)-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metil)trifenilfosfonio como un sólido blanco (5.6 g). Rendimiento 84 %. (N/A).

Paso 3: 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etilo



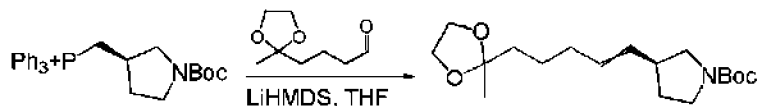
Una solución de 5-oxohexanoato de etilo (2 g, 13.9 mmol), etilenglicol (2.6 g, 42 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (478 mg, 2.78 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó bajo reflujo para eliminar el agua mediante una trampa Dean-Stark durante 6 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etilo como un aceite incoloro (1.4 g, rendimiento del 50 %). (ESI 203 (M+H) +).

Paso 4: 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal



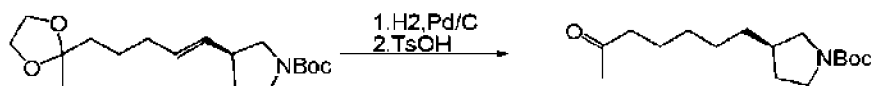
A una solución de 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etilo (500 mg, 2.48 mmol) en DCM (10 mL) a -78 °C bajo Ar, se añadió lentamente DIBAL-H (1 M, 3.7 mL, 3.7 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se agregaron 20 mL de agua, se calentó hasta temperatura ambiente, se extrajo con DCM (20 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal como un aceite incoloro (220 mg). Rendimiento 56 %. (ESI 159 (M+H) +).

Paso 5: 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pent-1-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo



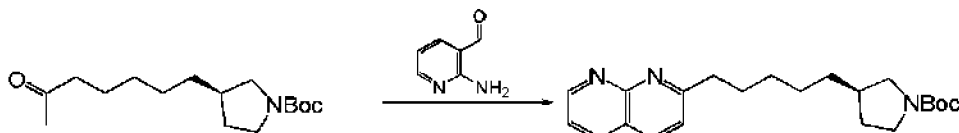
A una solución de (R)-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metil)trifenilfosfonio (2.0 g, 3.6 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C bajo N₂, se añadió LiHMDS (1 M, 5.4 mL, 5.4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se añadió 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal (565 mg, 3.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se agregó MeOH (20 mL). Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar el producto deseado 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pent-1-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un aceite amarillo (500 mg). Rendimiento 43 %. (ESI 226 (M+H-100) +).

Paso 6: 3-(6-oxoheptil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



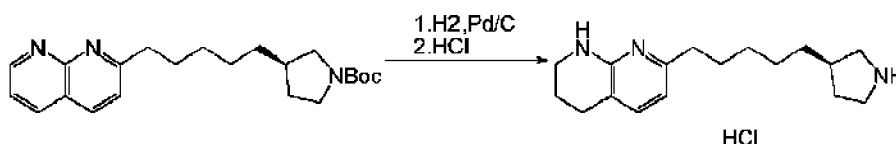
A una solución de 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pent-1-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (500 mg, 1.54 mmol) en EtOAc (20 mL), se añadió Pd/C (10 %, 50 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche bajo H₂. La reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con TsOH (264 mg, 1.54 mmol) en acetona (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se agregó EtOAc (20 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado 3-(6-oxoheptil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (200 mg). Rendimiento 46 % (ESI 184 (M+H-100) +).

Paso 7: 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una solución de 3-(6-oxoheptil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (300 mg, 1.06 mmol) en EtOH (10 mL), se añadió 2-aminonicotinaldehído (155 mg, 1.27 mmol) y pirrolidina (90 mg, 1.27 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM:MeOH=20:1) para dar el producto deseado 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (220 mg). Rendimiento 56 %. (ESI 370 (M+H) +).

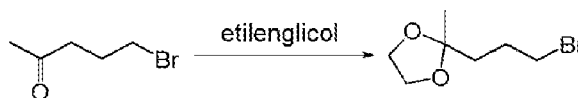
Paso 8: Dihidrocloruro de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



A una solución de 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (220 mg, 0.60 mmol) en EtO Ac (10 mL) se añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La mezcla se agitó a 40 °C bajo H₂ durante la noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con una solución de HCl/dioxano (4.0 M, 5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se eliminó el disolvente *in vacuo* para dar el producto deseado dihidrocloruro de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina como un aceite amarillo (160 mg). Rendimiento 86 %. (ESI 274 (M+H) +).

Preparación de dihidrocloruro de (R)-7-(3-(pirrolidin-3-iloxi)propil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina

Paso 1: 2-(3-bromopropil)-2-metil-1,3-dioxolano



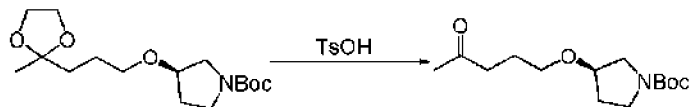
En un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética y una trampa Dean-Stark bajo N₂, una solución de 5-bromopentan-2-ona (2.0 g, 12.12 mmol) en tolueno (40 mL) se trató con etilenglicol (6.93 g, 111.7 mmol) y TsOH (384 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (1.5 g). Rendimiento 59 %.

Paso 2: 3-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



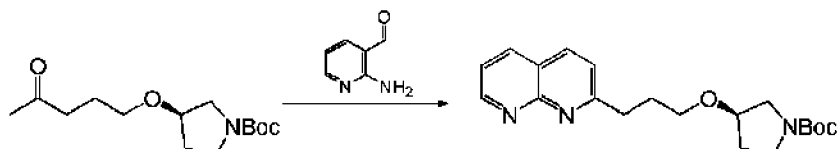
Una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (894 mg, 4.78 mmol) y NaH (287 mg, 7.18 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 2-(3-bromopropil)-2-metil-1,3-dioxolano (1 g, 4.78 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (500 mg). Rendimiento 33 % (ESI 216 (M+H-100) +).

Paso 3: 3-(4-oxopentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



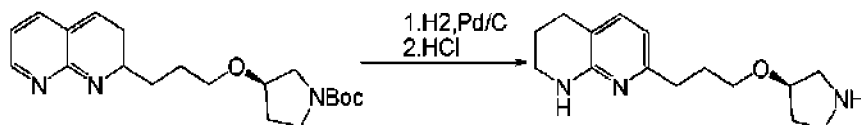
- 5 Una mezcla de 3-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 1.59 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (151 mg, 0.79 mmol) en acetona (10 mL) y H₂O (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el producto deseado como un aceite incoloro (380 mg). Rendimiento 88 % (ESI 172 (M+H-100) ⁺).

Paso 4: 3-(3-(1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



- 10 Una mezcla de 3-(4-oxopentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (380 mg, 1.40 mmol), 2-aminonicotinaldehído (171 mg, 1.40 mmol) y pirrolidina (99 mg, 1.40 mmol) en etanol (8 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (DCM:MeOH 40:1) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (310 mg). Rendimiento 62 % (ESI 358 (M+H) ⁺).

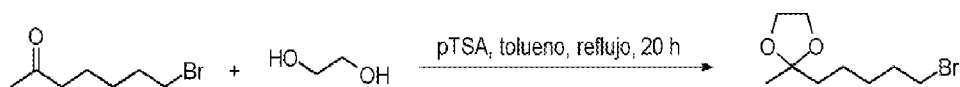
- 15 Paso 5: Dihidrocloruro de (R)-7-(3-(pirrolidin-3-iloxi)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



- 20 Una mezcla de 3-(3-(1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (310 mg, 0.87 mmol) y Pd/C (10 %, 30 mg) en EtOAc (30 mL) se agitó bajo globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 mL) a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar clorhidrato de (R)-7-(3-(pirrolidin-3-iloxi)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (240 mg). Rendimiento 83 % (ESI 262 (M+H) ⁺).

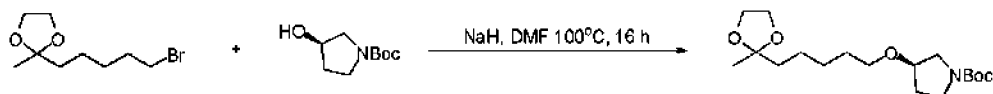
Preparación de dihidrocloruro de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-iloxi)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: 2-(5-bromopentil)-2-metil-1,3-dioxolano



- 25 A una solución de 7-bromoheptan-2-ona (14 g, 73 mmol) en tolueno (150 mL) en un matraz de tres bocas equipado con trampa Dean-Stark se añadió etano-1,2-diol (15 g, 255 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (251 mg, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se separó mediante una columna de sílica gel (7 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 2-(5-bromopentil)-2-metil-1,3-dioxolano (16 g, 92 %).

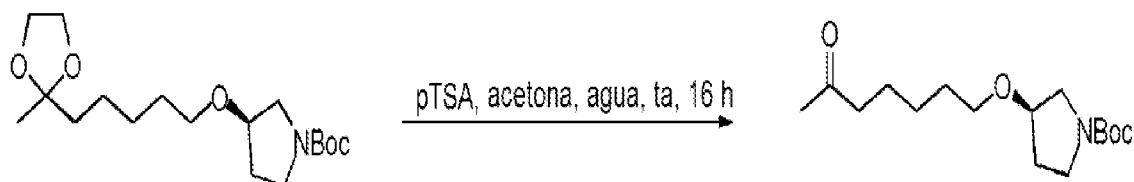
Paso 2: 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



- 35 A una solución de 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3.5 g, 18.7 mmol) en DMF (25 mL) se añadió NaH (830 mg, 20.6 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió 2-(5-bromopentil)-2-metil-1,3-dioxolano (4.9 g, 20.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró y el residuo

se sometió a cromatografía sobre sílica gel (EtOAc al 20 % en éter de pet.) para dar el producto 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (3.7 g, 57 %); (ESI 344.3 (M+H)⁺).

Paso 3: 3-(6-oxoheptiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

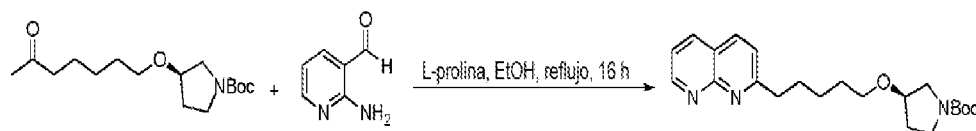


5

A una solución de 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3.7 g, 10.8 mmol) en acetona (70 mL) y agua (7 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico (927 mg, 5.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto 3-(6-oxoheptiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (2.99 g, 92 %); (ESI 300.1 (M+H)⁺).

10

Paso 4: 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

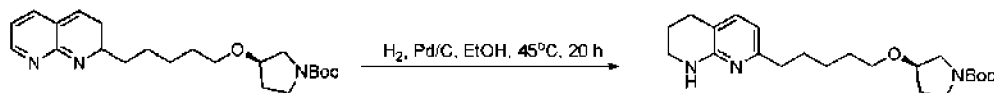


15

A una solución de 3-(6-oxoheptiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2.9 g, 9.7 mmol) en EtOH (40 mL) se añadió 2-aminonicotinaldehído (1.2 g, 9.7 mmol) y L-prolina (558 mg, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante una columna de sílica gel (5 % de MeOH en EtOAc) para dar 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un sólido amarillo (2.4 g, 64 %); (95 % de pureza, UV = 214 nm, ESI 386.0 (M+H)⁺).

20

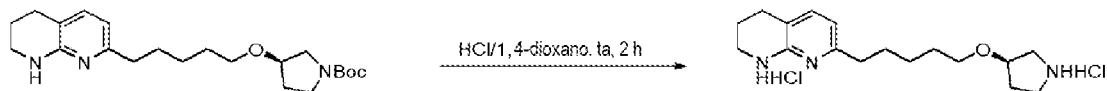
Paso 5: 3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una solución de 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2.4 g, 6.2 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió Pd/C (10 %, 300 mg). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con H₂ durante 3 veces y se agitó a 45 °C bajo H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terbutilo como un aceite amarillo (2.5 g, 100 %); (ESI 390.5 (M+H)⁺).

25

Paso 6: Dihidrocloreto de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-iloxi)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



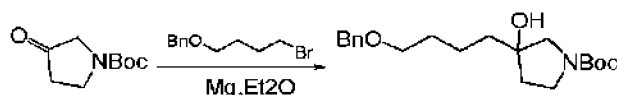
A una solución de 3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2.4 g, 6.2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/1,4-dioxano (4 mol/L, 30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-iloxi)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina en forma de un aceite amarillo (2.9 g, 100 %); (ESI 290.4 (M-55)').

30

Preparación de diclorhidrato de 7-(5-(3-fluoropirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

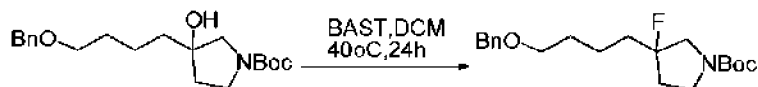
Paso 1: 3-(4-(benciloxi)butil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35



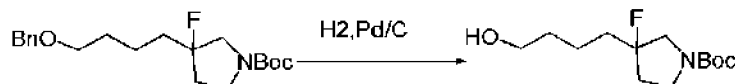
A una mezcla de ((4-bromobutoxi)metil)benceno (9.45 g, 38.87 mmol) y Mg (1.89 g, 77.74 mmol) en Et₂O (20 mL) se añadió I₂ (202 mg, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a una solución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.4 g, 12.96 mmol) en 30 mL de Et₂O a 5 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se inactivó con NH₄Cl acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 5:1~2:1) para dar el producto deseado 3-(4-(benciloxi)butil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1.7 g). Rendimiento 38 % (ESI 294 (M+H-56) ⁺).

Paso 2: 3-(4-(benciloxi)butil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



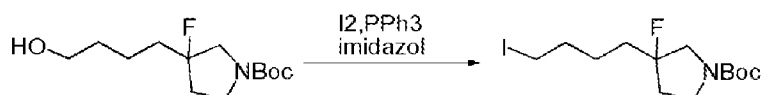
Una mezcla de 3-(4-(benciloxi)butil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.7 g, 4.86 mmol) y BAST (10.76 g, 48.6 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a 40 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con MeOH (2 mL), se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 20:1~10:1) para dar el producto deseado 3-(4-(benciloxi)butil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (1.1 g). Rendimiento 64 % (ESI 296 (M+H-56) ⁺).

Paso 3: (3-fluoro-3-(4-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo)



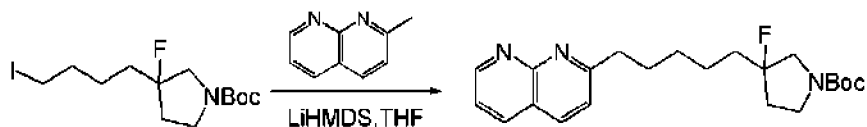
Una mezcla de 3-(4-(benciloxi)butil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 3.13 mmol) y Pd/C (5 %, 1.1 g) en EtOAc (100 mL) se agitó bajo hidrógeno a 45 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado 3-fluoro-3-(4-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (780 mg). Rendimiento 95 % (ESI 206 (M+H-56) ⁺).

Paso 4: 3-fluoro-3-(4-yodobutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de trifenilfosfina (1.58 g, 6.04 mmol) e imidazol (411 mg, 6.04 mmol) en DCM (40 mL) a 5 °C se añadió I₂ (835 mg, 3.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 min y luego se añadió una solución de (3-fluoro-3-(4-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 2.99 mmol) en DCM (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 h y luego se concentró *in vacuo* a 15 °C, y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 20:1~10:1) para dar el producto deseado 3-fluoro-3-(4-yodobutil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (700 mg). Rendimiento 63 % (ESI 316 (M+H-56) ⁺).

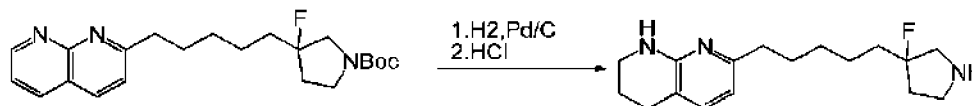
Paso 5: 3-(5-(1, 8-naftiridin-2-il)pentil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-(1,1-difluoro-4-yodobutil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (700 mg, 1.88 mmol) y 2-metil-1,8-naftiridina (407 mg, 2.82 mmol) en THF (12 mL) a 0 °C se añadió LiHMDS (2.82 mL, 1 M, 2.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, luego se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (6 mL), se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC

preparativa para dar el producto deseado 3-(5-(1, 8-naftiridin-2-il)pentil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro (350 mg). Rendimiento 48 % (ESI 388 (M+H)⁺).

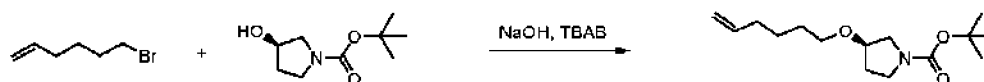
Paso 6: Dihidrocloreto de 7-(5-(3-fluoropirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



- 5 Una mezcla de 3-(5-(1, 8-naftiridin-2-il)pentil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato (200 mg, 0.516 mmol) y Pd/C (5 %, 200 mg) en EtOAc (20 mL) bajo hidrógeno se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo*. Al residuo se añadió 1,4-dioxano (2 mL) y HCl/dioxano (2 mL, 4 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado diclorhidrato de 7-(5-(3-fluoropirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un sólido amarillo claro (140 mg). Rendimiento 93 % (ESI 292 (M+H)⁺).

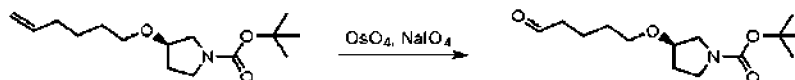
Preparación de diclorhidrato de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: (R)-3-(hex-5-en-1-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



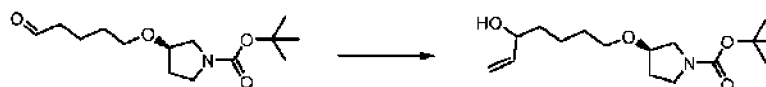
- 15 A una suspensión de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (12.8 g, 68.4 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1.102 g, 3.42 mmol) y 6-bromo-1-hexeno (13.71 mL, 103 mmol) en heptano (256 mL) se añadió hidróxido de sodio (128 mL, 68.4 mmol, solución al 50 % en peso en agua). La mezcla se agitó vigorosamente a 80 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con heptano y dos veces con éter dietílico/heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (600 g de sílica, 5 → 14 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado, (R)-3-(hex-5-en-1-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (14.93 g). Rendimiento 81 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5.87 - 5.74 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.48 - 3.27 (m, 6H), 2.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 11H).

Paso 2: (R)-3-((5-oxopentil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



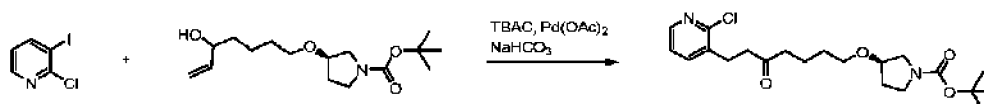
- 25 A una solución de (R)-3-(hex-5-en-1-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (14.93 g, 55.4 mmol) en THF (420 mL) y agua (140 mL) se añadió peryodato de sodio (26.1 g, 122 mmol) y tetróxido de osmio (1.5 mL, 0.232 mmol, solución al 4 % en agua). Después de 1 hora, se añadió peryodato de sodio adicional (5 g, 23.38 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (~600 g de sílica, 20 → 50 % de acetato de etilo en heptano). Esto proporcionó el producto deseado (R)-3-((5-oxopentil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10.97 g). Rendimiento 72 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.77 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.50 - 3.27 (m, 6H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Paso 3: (3R)-3-((5-hidroxihept-6-en-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



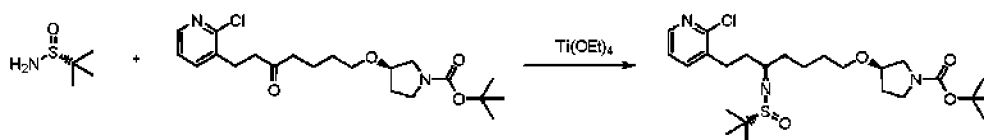
- 40 A una solución de (R)-3-((5-oxopentil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10.97 g, 40.4 mmol) en THF (70 mL) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (66.4 mL, 46.5 mmol, solución 0.7 M en THF). Después de 16 horas, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (20 → 50 % de EtOAc en heptano) para dar el producto deseado (3R)-3-((5-hidroxihept-6-en-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7.68 g). Rendimiento 63 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5.93 - 5.80 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 - 3.23 (m, 6H), 2.03 - 1.83 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.33 (m, 11H).

Paso 4: (R)-3-((7-(2-cloropiridin-3-il)-5-oxoheptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



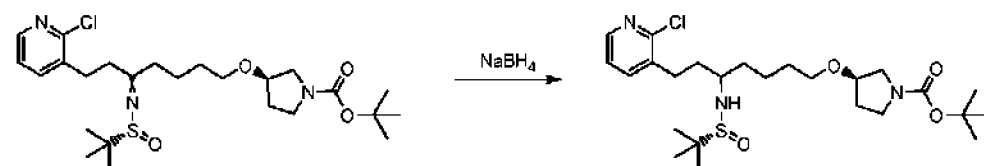
Se disolvieron/suspendieron (3R)-3-((5-hidroxihept-6-en-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10.48 g, 35.0 mmol), 2-cloro-3-yodopiridina (4.19 g, 17.50 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.486 g, 1.750 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (3.68 g, 43.8 mmol) bajo argón en DMF (35 mL), y se burbujeó argón a través de esta mezcla durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0.393 g, 1.750 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica, 20 -> 55 % EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado (R)-3-((7-(2-cloropiridin-3-il)-5-oxoheptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.05 g). Rendimiento 42 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.25 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 6H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

Paso 5: (R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)imino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



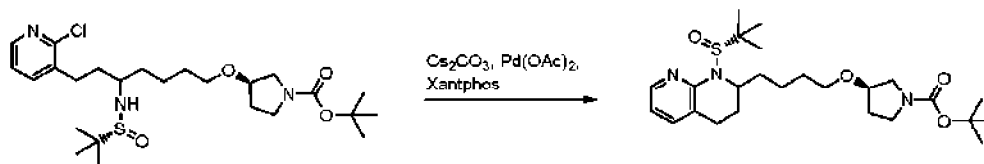
A una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1.799 g, 14.84 mmol) y (R)-3-((7-(2-cloropiridin-3-il)-5-oxoheptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.05 g, 7.42 mmol) en THF (30 mL) se añadió etóxido de titanio(IV) (7.24 mL, 22.27 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 20 horas, luego se vertió sobre bicarbonato de sodio acuoso semisaturado, se agitó durante 10 minutos, se transfirió a 2 viales de centrifuga y se centrifugó durante 5 minutos a 7800 rpm. Los líquidos se decantaron en un embudo de separación. Luego los viales se llenaron con acetato de etilo, se agitaron vigorosamente y se centrifugaron nuevamente durante 5 minutos a 7800 rpm. Los líquidos se combinaron en el embudo de separación. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (300 g de sílica, 35 - 65 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado (R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)imino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.15 g). Rendimiento 78 % (ESI 514/516 (M+H) +). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.27 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 62.5, 7.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.54 - 3.24 (m, 6H), 3.16 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.35 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.35 - 1.11 (m, 9H).

Paso 6: (3R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



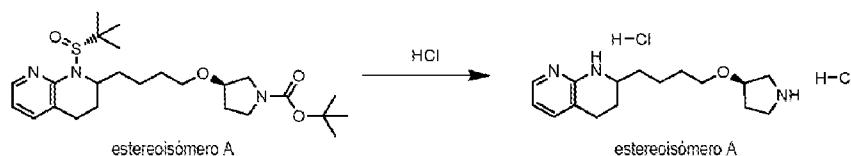
A una solución de (R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)imino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.15 g, 6.13 mmol) en metanol (20 mL) se añadió borohidruro de sodio (0.278 g, 7.35 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (50 -> 100 % EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado (3R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.05 g). Rendimiento 85 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.49 - 3.22 (m, 7H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.64 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 11H), 1.25 (s, 9H).

Paso 7: (3R)-3-4-(1-((R)-tert-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



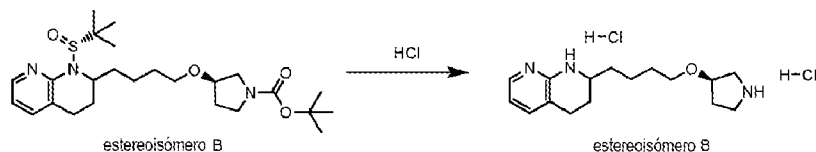
A una solución de (3R)-3-((5-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.05 g, 5.20 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió Xantphos (0.602 g, 1.040 mmol) y carbonato de cesio (3.39 g, 10.40 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0.117 g, 0.520 mmol) y la reacción se burbujeó con argón durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 → 100 % EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado (3R)-3-((4-(1-((R)-tert-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (928 mg). Rendimiento 36 % (ESI 480 (M+H) +). El compuesto se separó mediante SFC quiral para dar el estereoisómero A y el estereoisómero B. Aparato: Sistema dirigido por UV Waters Prep 100 SFC; Detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 2998; Administrador de muestras Waters 2767; Software Masslynx™; FractionLynx™ Administrador de Aplicaciones, Método Acq.: Celda-2_f70_10_50_8mn_SW_120bar, Cargando: 50 mg, Columna: Celulosa-2 Phenomenex Lux (250 x 21.2 mm, 5 µm), flujo: 70 mL/min, temperatura de la columna: 35 °C; ABPR: 120 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoníaco en metanol, gradiente lineal: t=0 min 10 % B, t=5 min 50 % B, t=7.5 min 50 % B, t=8 min 10 % B. Inyección: Sándwich 100 µl de metanol, Detección PDA: 210-320 nm, Colección: Basado en PDA TIC. Estereoisómero A del (3R)-3-((4-(1-((R)-tert-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: 0.58 gramos, LC/MS ESI 480 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 6H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.49 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 9H). estereoisómero B del (3R)-3-((4-(1-((R)-tert-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: 0.45 gramos, LC/MS ESI 480 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 6H), 2.87 - 2.62 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.49 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.27 (m, 10H).

Paso 8: Dihidrocloruro de estereoisómero A de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



A una solución del estereoisómero A de (3R)-3-((4-(1-((R)-tert-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.58 g, 1.209 mmol) en metanol (5 mL) se añadió ácido clorhídrico (5 mL, 20.00 mmol, solución 4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentró *in vacuo* y se coevaporó con metanol. Se añadió éter dietílico, lo que inició una cristalización lenta del producto. Después de reposar durante la noche, el material cristalizado se raspó y se trituró con éter dietílico. Después de unas horas, los sólidos se recogieron por filtración, se enjuagaron con éter dietílico fresco y se secaron *in vacuo* para proporcionar el producto deseado, diclorhidrato del estereoisómero A de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (438 mg) como un sólido beige. Rendimiento 100 %. LC/MS ESI 276 (M-2HCl+H) +. ¹H RMN (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.75 - 7.66 (m, 2H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.23 - 1.12 (m, 1H). Rotación Óptica Específica: 33.9° c=0.5, MeOH, 22.7 °C, 589 nm.

Paso 9: Dihidrocloruro de estereoisómero B de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



A una solución del estereoisómero B de (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.45 g, 0.938 mmol) en metanol (5 mL) se añadió ácido clorhídrico (5 mL, 20.00 mmol, solución 4 N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentró *in vacuo* y se coevaporó con metanol. Se añadió éter dietílico, lo que inició una cristalización lenta del producto. Después de reposar durante la noche, el material cristalizado se raspó y se trituró con éter dietílico. Después de unas horas, los sólidos se recogieron por filtración, se enjuagaron con éter dietílico fresco y se secaron *in vacuo* para proporcionar el producto deseado, diclorhidrato de estereoisómero B de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (289 mg) como un sólido beige. Rendimiento 85 %.

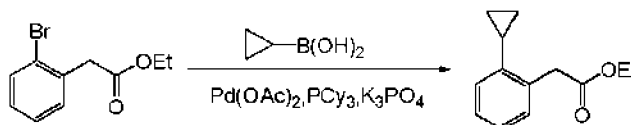
LC/MS ESI 276 (M-2HCl+H) +. ¹H RMN (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.74 - 7.66 (m, 2H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.44 (m, 7H). Rotación óptica específica: -48.3° c=0.5, MeOH, 22.7 °C, 589 nm.

Los compuestos de ejemplo que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones se incluyen con fines de referencia pero no forman parte de la invención.

Se utilizaron los siguientes métodos para preparar los compuestos 1-21:

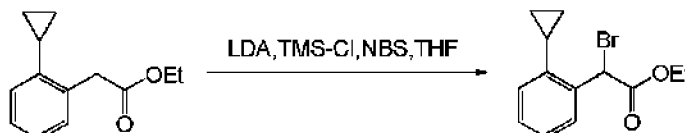
Ejemplo 1: Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 1-E1 y 1-E2)

Paso 1: 2-(2-ciclopropilfenil)acetato de etilo



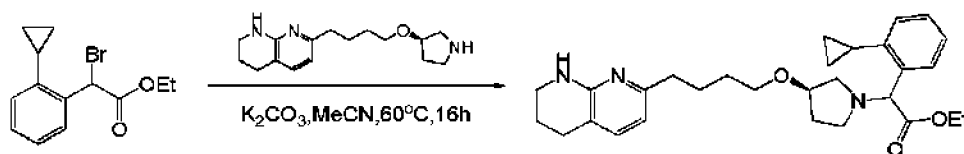
A. Una mezcla de 2-(2-bromofenil)acetato de etilo (5.0 g, 20.57 mmol), ácido ciclopropilborónico (3.54 g, 41.14 mmol), Pd(OAc)₂ (922 mg, 4.12 mmol), triciclohexilfosfina (1.73 g, 6.17 mmol) y fosfato tripotásico (15.3 g, 72.01 mmol) en tolueno (60 mL) y agua (7.5 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar el producto deseado 2-(2-ciclopropilfenil) acetato de etilo como un aceite incoloro (4.0 g). Rendimiento 95 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.18 (m, 4H), 4.18-4.16 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.29-1.18 (t, 3H), 0.94-0.64 (m, 4H).

Paso 2: 2-bromo-2-(2-ciclopropilfenil)acetato de etilo



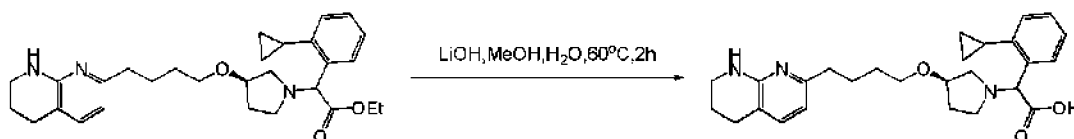
B. A una solución de 2-(2-ciclopropilfenil) acetato de etilo (1 g, 4.9 mmol) en THF (16 mL) a -78 °C se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/hexanos (6.2 mL, 12.4 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se añadió una solución de clorotrimetilsilano (1.3 g, 12.25 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. Luego se añadió una solución de NBS (1.5 g, 12.25 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL) y se concentró *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(2-ciclopropilfenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (350 mg). Rendimiento 25 %.

Paso 3: 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo



C. Una mezcla de 2-bromo-2-(2-ciclopropilfenil)acetato de etilo (350 mg, 1.24 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (341 mg, 1.24 mmol) y K_2CO_3 (513 mg, 3.72 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: (MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 25 % (ESI 478 (M+H) +).

Paso 4: Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 1-E1 y 1-E2)



El 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (150 mg, 0.31 mmol) se trató con LiOH-H₂O (52 mg, 1.24 mmol) en MeOH (4 mL) y H₂O (1 mL) a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 1 como un sólido blanco (110 mg, rendimiento del 77 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa A para dar los productos diastereoméricos compuesto 1-E1 (25 mg) y compuesto 1-E2 (26 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 1-E1 LC/MS ESI 450.6 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72 - 3.32 (m, 6H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.05 - 0.87 (m, 3H), 0.67 - 0.38 (m, 1H). SFC Quiral A (45 % MeOH): ee 98 %, Rt = 1.97 min.

Compuesto 1-E2 LC/MS ESI 450.6 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72 - 3.32 (m, 6H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.05 - 0.87 (m, 3H), 0.67 - 0.38 (m, 1H). SFC Quiral A (45 % MeOH): ee 98 %, Rt = 2.59 min.

Ejemplo 2: Ácido 2-(2-ciclopropoxifenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 2-E1 y 2-E2)

Paso 1: 1-bromo-2-ciclopropoxibenceno



Una mezcla de 2-bromofenol (2.0 g, 11.6 mmol), bromociclopropano (4.6 g, 38.1 mmol) y K_2CO_3 (5.2 g, 38.1 mmol) en DMF seco (10 mL) se selló en un tubo y se calentó por microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (eluyendo con 0-10 por ciento de EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (400 mg). Rendimiento 17 % ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 4H).

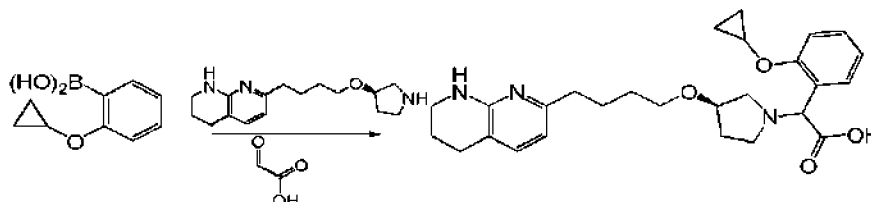
Paso 2: Ácido 2-ciclopropoxifenilborónico



A una solución de 1-bromo-2-ciclopropoxibenceno (800 mg, 3.75 mmol) en THF (20 mL) se añadió n-BuLi (2.5 M, 4.5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C bajo Ar. Se añadió gota a gota una solución

de borato de trimetilo (779 mg, 7.5 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora más a -78 °C, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl acuoso (1 N, 20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (400 mg). Rendimiento: 60 % (ESI: 178 [M-H]⁻).

Paso 3: Ácido 2-(2-ciclopropoxifenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 2-E1 y 2-E2)



Una mezcla de ácido 2-ciclopropoxifenilborónico (400 mg, 2.25 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (476 mg, 1.73 mmol) y ácido 2-oxoacético (304 mg, 3.45 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 2 como un sólido blanco (205 mg, rendimiento del 26 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa A para dar los productos diastereoméricos compuesto 2-E1 (110 mg) y compuesto 2-E2 (79 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 2-E1 LC/MS ESI 466 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 5H), 3.27-3.01 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09-1.55 (m, 8H), 0.85-0.70 (m, 4H). SFC Quiral A (40 % MeOH): ee 85.4 %, Rt = 2.39 min.

Compuesto 2-E2 LC/MS ESI 466 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 5H), 3.27-3.14 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20-1.55 (m, 8H), 0.85-0.70 (m, 4H). SFC Quiral A (40 % MeOH): ee 95.4 %, Rt = 3.27 min.

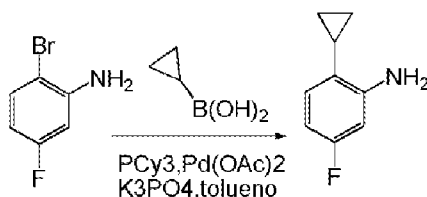
Ejemplo 3: Ácido 2-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 3-E1 y 3-E2)

Compuesto 3-E1 LC/MS ESI 449 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.44-1.26 (m, 7H), 1.08-1.05 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 1H). SFC Quiral H (45 % MeOH): ee 92 %, Rt = 2.11 min.

Compuesto 3-E2 LC/MS ESI 449 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.36 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.20-2.91 (m, 2H), 2.71-2.29 (m, 7H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.433-1.23 (m, 7H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 1H). SFC Quiral H (45 % MeOH): ee 100 %, Rt = 3.77 min.

Ejemplo 4: Preparación de ácido 2-(2-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 4-E1 y 4-E2)

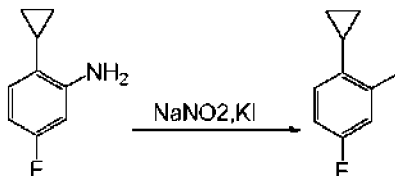
Paso 1: 2-ciclopropil-5-fluoroanilina



Una mezcla de 2-bromo-5-fluoroanilina (3.0 g, 15.8 mmol), ácido ciclopropilborónico (2.7 g, 31.4 mmol), PCy₃ (440 mg, 1.57 mmol), Pd(OAc)₂ (352 mg, 1.57 mmol) y K₃PO₄ (20 g, 94.3 mmol) en tolueno (50 mL) y H₂O (10 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera

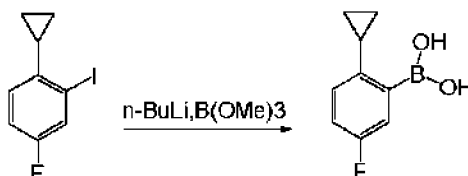
y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (1.8 g). Rendimiento 75 % (ESI: 152[M+H]⁺).

Paso 2: 1-ciclopropil-4-fluoro-2-yodobenceno



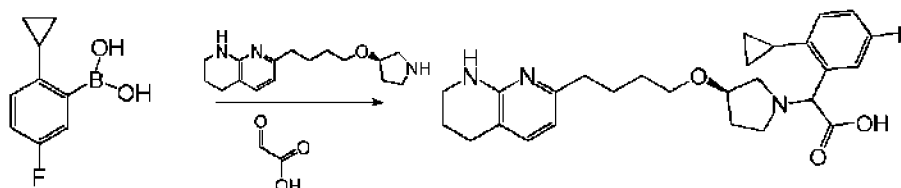
- 5 Se añadió 2-ciclopropil-5-fluoroanilina (1.8 g, 11.9 mmol) a una solución de ácido para-toluenosulfónico monohidrato (6.8 g, 35.8 mmol) en acetonitrilo (60 mL). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se enfrió a 10 °C. Se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de nitrito de sodio (2.0 g, 29.0 mmol) y yoduro de potasio (4.0 g, 24.1 mmol) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se basificó a pH 9-10 con bicarbonato de sodio acuoso y luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y metabisulfito de sodio acuoso al 10 % (20 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (1.3 g). Rendimiento 42 % (ESI: N/A).

15 Paso 3: Ácido 2-ciclopropil-5-fluorofenilborónico



- A una solución de 1-ciclopropil-4-fluoro-2-yodobenceno (1.3 g, 4.96 mmol) en THF (50 mL) se añadió n-BuLi (2.5 M, 2.2 mL, 5.5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C bajo Ar. Se añadió gota a gota una solución de borato de trimetilo (1.0 g, 9.62 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora más a -78 °C, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl acuoso (1 N, 20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (500 mg). Rendimiento: 56 % (ESI: 179[M-H]⁻).

25 Paso 4: Ácido 2-(2-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 4-E1 y 4-E2)



- Una mezcla de ácido 2-ciclopropil-5-fluorofenilborónico (200 mg, 1.11 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (306 mg, 1.11 mmol) y ácido 2-oxoacético (123 mg, 1.66 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 60 °C durante 15 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 4 como un sólido blanco (120 mg, rendimiento del 23 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa A para dar los productos diastereoméricos compuesto 4-E1 (34 mg) y compuesto 4-E2 (41 mg) como sólidos blancos.

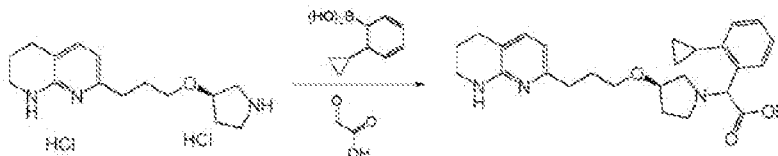
Compuesto 4-E1 LC/MS ESI 468 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20-7.01 (m, 3H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.55-3.05 (m, 8H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.92-1.55 (m, 6H), 0.95-0.80 (m, 3H), 0.55-0.50 (m, 1H). SFC Quiral A (35 % MeOH): ee 100 %, Rt = 2.69 min.

Compuesto 4-E2 LC/MS ESI 468 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20-7.01 (m, 3H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.54-3.19 (m, 8H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59-2.53

(m, 2H), 2.22-2.14 (m, 3H), 1.92-1.55 (m, 6H), 0.98-0.85 (m, 3H), 0.55-0.50 (m, 1H). SFC Quiral A (35 % MeOH): ee 97 %, Rt = 3.26 min.

Ejemplo 5: Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 5-E1 y 5-E2)

- 5 Paso 1: Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 5-E1 y 5-E2)



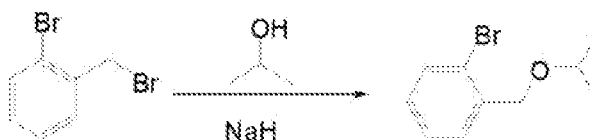
- 10 Una mezcla de ácido 2-ciclopropilfenilborónico (102 mg, 0.63 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (140 mg, 0.42 mmol) y ácido 2-oxoacético (47 mg, 0.63 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 5 como un sólido blanco (95 mg, rendimiento del 52 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa H para dar los productos diastereoméricos compuesto 5-E1 (15 mg) y compuesto 5-E2 (9 mg) como sólidos blancos.

- 15 Compuesto 5-E1 LC/MS ESI 436.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.12 (m, 4H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.55-3.22 (m, 8H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.08-0.90 (m, 3H), 0.65-0.55 (m, 1H). SFC Quiral H (35 % MeOH): ee 98 %, Rt = 2.74 min

- 20 Compuesto 5-E2 LC/MS ESI 436.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.12 (m, 4H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.55-3.09 (m, 8H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25-2.00 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 4H), 1.08-0.90 (m, 3H), 0.65-0.55 (m, 1H). SFC Quiral H (35 % MeOH): ee 99 %, Rt = 3.55 min

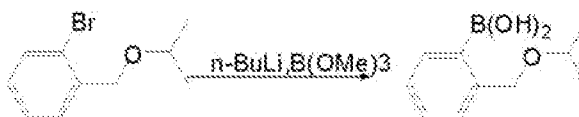
Ejemplo 7: Preparación de ácido 2-(2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 7-E1 y 7-E2)

Paso 1: 1-bromo-2-(isopropoximetil)benceno



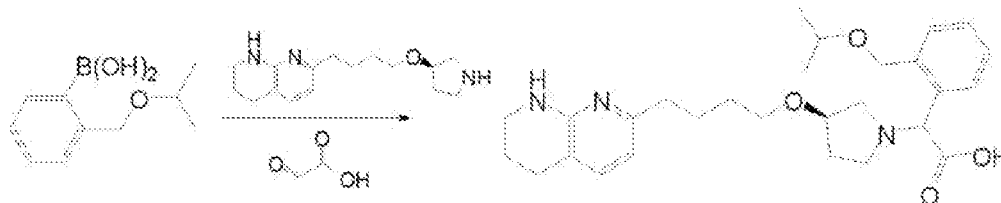
- 25 A una solución de isopropanol (0.72 g, 12 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C se añadió NaH (480 mg, 12 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas, luego se añadió gota a gota 1-bromo-2-(bromometil)benceno (3.0 g, 12 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 20 mL). La capa orgánica combinada se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=10:1) para dar el producto deseado 1-bromo-2-(isopropoximetil)benceno (1.6 g). Rendimiento 58 % (ESI 229 (M+H)⁺).

Paso 2: Ácido 2-(isopropoximetil)fenilborónico



- 35 A una solución de 1-bromo-2-(isopropoximetil)benceno (300 mg, 1.32 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C, se añadió nBuLi (2.5 M, 0.6 mL, 1.45 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió gota a gota borato de trimetilo (500 mg, 2.64 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se inactivó con HCl acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=2:1) para dar el producto deseado ácido 2-(isopropoximetil)fenilborónico como un sólido blanco (120 mg). Rendimiento: 47 % (ESI 193(M-H)⁻).

Paso 3: Ácido 2-(2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 7-E1 y 7-E2)



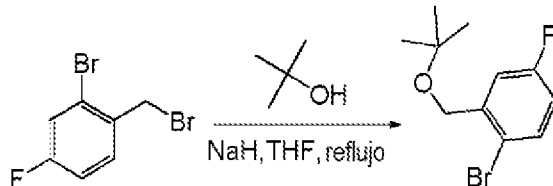
Una mezcla de 3-(4-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (131 mg, 0.48 mmol), ácido 2-(isopropoximetil)fenilborónico (120 mg, 0.62 mmol) y ácido 2-oxoacético al 50 % (92 mg, 0.62 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa B (30-65 % de MeCN) para dar los productos diastereoméricos compuesto 7-E1 (40 mg) y compuesto 7-E2 (34 mg) como sales de HCOOH.

Compuesto 7-E1 LC/MS ESI 482 (M+H) ⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 2H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.52 - 4.50 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 7H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.81-1.60 (m, 12H), 1.25-1.23 (m, 6H).

Compuesto 7-E2 LC/MS ESI 482 (M+H) ⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 2H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86-4.50 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 5H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.81-1.60 (m, 12H), 1.28-1.23 (m, 6H).

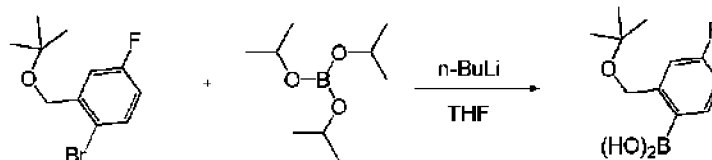
Ejemplo 8: Preparación de ácido 2-(2-(terc-butoximetil)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 8)

Paso 1: 1-bromo-2-(terc-butoximetil)-4-fluorobenceno



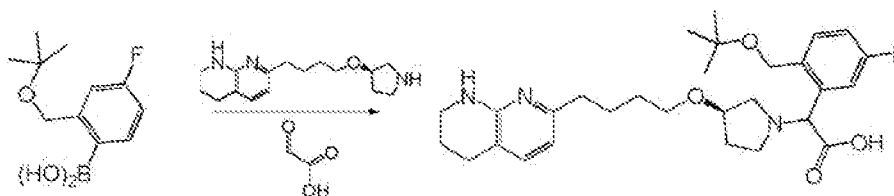
Se añadió NaH (60 %, 600 mg, 15 mmol) a una solución de 2-metilpropan-2-ol (7.4 g, 100 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas y se añadió 2-bromo-1-(bromometil)-4-fluorobenceno (2.68 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 15:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 11 % (ESI 261 (M+H) ⁺).

Paso 2: Ácido 2-(terc-butoximetil)-4-fluorofenilborónico



Se añadió gota a gota n-BuLi (0.4 mL, 2.5 M en hexano, 1 mmol) a una solución de 1-bromo-2-(terc-butoximetil)-4-fluorobenceno (150 mg, 0.57 mmol) y borato de triisopropilo (188 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y, a continuación, se agitó a 25 °C durante 1 hora más. La mezcla se inactivó con HCl acuoso (2 N) a pH = 5 y luego se extrajo con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (70 mg). Rendimiento 54 % (ESI 225 (M-H) ⁻).

Paso 3: Ácido 2-(2-(terc-butoximetil)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 8)



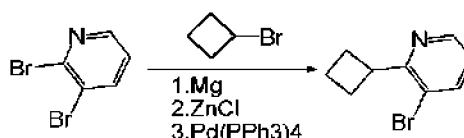
Una mezcla de ácido 2-(terc-butoximetil)-4-fluorofenilborónico (75 mg, 0.33 mmol), ácido 2-oxoacético (88 mg, 50 % en agua, 0.6 mmol) y (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (91 mg, 0.33 mmol) en CH₃CN (5 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (33-65 % MeCN) para dar el compuesto 8 como un sólido blanco (22 mg, rendimiento del 13 %).

Compuesto 8 LC/MS ESI 514 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.50-7.42 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 2H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.55- 3.32 (m, 6H), 3.20- 2.95 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.25-1.55 (m, 8H), 1.34-1.28 (m, 9H).

Ejemplo 10: Ácido 2-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 10)

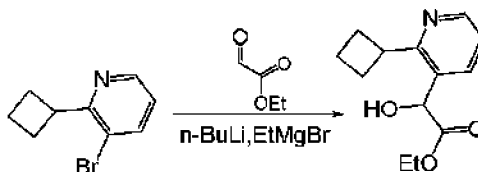
Ejemplo 11: Preparación de ácido 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 11-E1 y 11-E2)

Paso 1: 3-bromo-2-ciclobutilpiridina



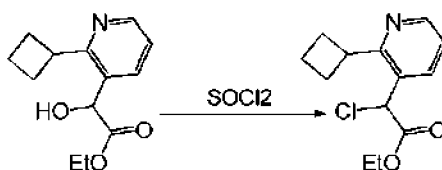
Una mezcla de virutas de magnesio (612 mg, 25.5 mmol) y bromuro de ciclobutilo (3.4 g, 25.5 mmol) en THF anhidro (50 mL) se calentó durante 3 horas a 60 °C hasta la disolución completa del magnesio. La solución se enfrió a -78 °C y se trató con ZnCl₂ (3.48 g, 25.5 mmol) en THF (50 mL). La suspensión blanca resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego se añadió a la reacción una solución de 2,3-dibromopiridina (4 g, 17 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (983 mg, 0.85 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo N₂, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=10:1) para dar el producto deseado 3-bromo-2-ciclobutilpiridina como un aceite amarillo (2.3 g). Rendimiento 94 % (ESI 212(M+H) ⁺).

Paso 2: 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo



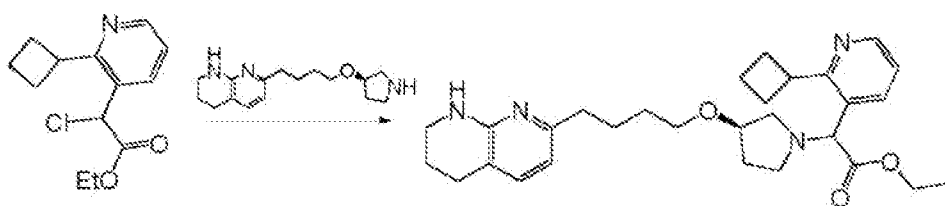
A una solución de EtMgBr (1 M, 6.54 mL, 6.54 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió n-BuLi (2.5 M, 5.2 mL, 13.08 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se añadió una solución de 3-bromo-2-ciclobutilpiridina (2.3 g, 10.9 mmol) en THF (5 mL) a -10 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. Luego se añadió 2-oxoacetato de etilo (50 % en tolueno, 8.9 g, 43.6 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se vertió en 20 mL de una solución saturada de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=2:1) para dar el producto deseado 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo como un aceite amarillo (1.1 g). Rendimiento 43 % (ESI 236(M+H) ⁺).

Paso 3: 2-cloro-2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)acetato de etilo



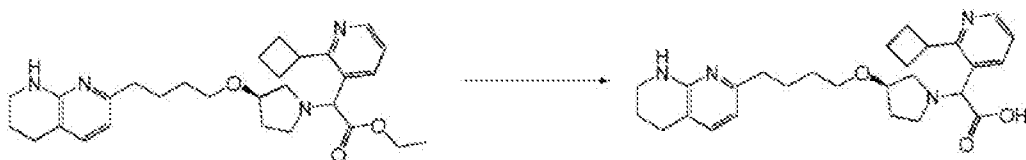
Una solución de 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (480 mg, 2 mmol) en SOCl₂ (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*, se ajustó a pH = 8 con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc=10:1) para dar el producto deseado 2-cloro-2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)acetato de etilo como un aceite amarillo (310 mg). Rendimiento 47 % (ESI 254(M+H) ⁺).

Paso 4: 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo



Una mezcla de 2-cloro-2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)acetato de etilo (310 mg, 1.2 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (370 mg, 1.35 mmol) y diisopropiletilamina (464 mg, 3.6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: MeOH = 0 %~10 %) para dar el producto deseado 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo como un aceite incoloro (165 mg, 0.36 mmol). Rendimiento 28 % (ESI 493(M+H) ⁺).

Paso 5: Ácido 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 11-E1 y 11-E2)



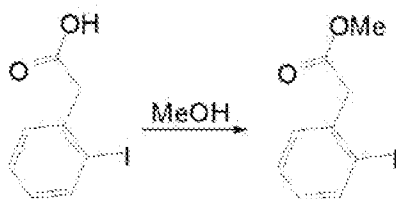
Se trató 2-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (165 mg, 0.36 mmol) con LiOH-H₂O (70 mg, 1.8 mmol) en MeOH (4 mL) y H₂O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-60 % MeCN) para dar el compuesto 11 como un sólido blanco (110 mg, rendimiento del 70 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa A para dar los productos diastereoméricos compuesto 11-E1 (35 mg) y compuesto 11-E2 (35 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 11-E1 LC/MS ESI 465 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.54 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.43 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 3.22-3.07 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 5H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H). SFC Quiral E (45 % MeOH): ee 100 %, Rt = 2.99 min.

Compuesto 11-E2 LC/MS ESI 465 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.55 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.44 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 5H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.75-2.59 (m, 5H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.92-1.64 (m, 7H). SFC Quiral E (45 % MeOH): ee 100 %, Rt = 5.21 min.

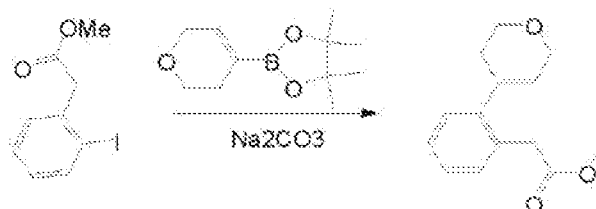
Ejemplo 12: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)acético (compuesto 12)

Paso 1: 2-(2-yodofenil)acetato de metilo



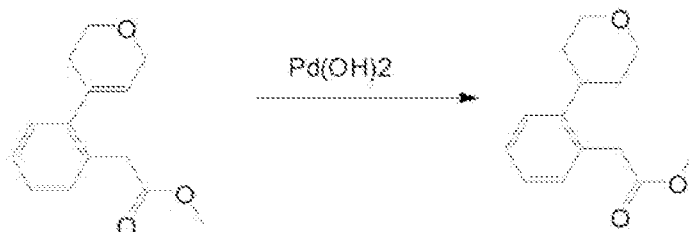
A una solución de ácido 2-(2-yodofenil)acético (3.67 g, 14 mmol) en MeOH (35 mL) se añadieron 2 mL de H₂SO₄ concentrado. La reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas, luego se concentró *in vacuo*, se ajustó a pH = 7~8 con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto deseado, 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (3.7 g), como un aceite naranja. Rendimiento 96 % (ESI 277 (M+H)⁺).

Paso 2: 2-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo



Una mezcla de 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (828 mg, 3.0 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (945 mg, 4.5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (89 mg, 0.12 mmol) y Na₂CO₃ (636 mg, 6 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (6 mL) se agitó bajo N₂ a 90 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite naranja pálido (488 mg). Rendimiento 70 % (ESI 255.1 (M+Na)⁺).

Paso 3: 2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo



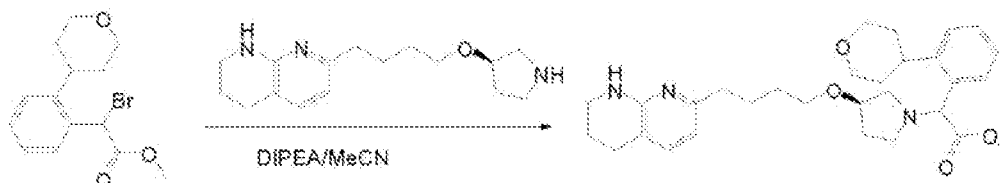
Una mezcla de 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (488 mg, 2.1 mmol) y Pd(OH)₂/C(20 %, 120 mg) en MeOH (20 mL) se agitó bajo globo de hidrógeno a 35 °C durante 6 horas. La reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto deseado, 2-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo (460 mg), como un aceite incoloro. Rendimiento 95 % (ESI 235.2 (M+H)⁺).

Paso 4: 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo



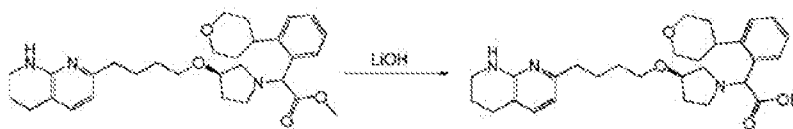
A una solución de 2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acetato (234 mg, 1.0 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/hexanos (1.0 mL, 2.0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Luego se añadió una solución de clorotrimetilsilano (218 mg, 2.0 mmol) en THF (0.5 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 10 min. Luego se añadió una solución de NBS (356 mg, 2.0 mmol) en THF (4 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, luego se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y agua y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo como un aceite amarillo (320 mg). Rendimiento 48 % (ESI 315.1 (M+H)⁺).

Paso 5: 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (320 mg, 47 % de pureza, 0.48 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (132 mg, 0.48 mmol) y diisopropilamina (186 mg, 1.44 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa (NH₄HCO₃, H₂O/MeCN) para dar 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo como un sólido blanco (135 mg). Rendimiento 55 % (ESI 508.1 (M+H)⁺).

Paso 6: Preparación de ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acético (compuesto 12)



Una solución de 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acetato de metilo (115 mg) en THF (5 mL) se trató con LiOH (1 M en H₂O, 2.7 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-64 % MeCN/H₂O) para dar el compuesto 12 como sólido blanco (82 mg).

Compuesto 12 LC/MS ESI 494.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 3.33-3.37 (m, 3H), 2.72 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.01-2.24 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.61-1.77 (m, 6H).

Ejemplo 13: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acético (compuestos 13-E1 y 13-E2)

Compuesto 13-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 495.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.46 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.75-3.37 (m, 4H), 3.30-2.80 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 6H), 1.78-1.58 (m, 7H).

Compuesto 13-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 495.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.46 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 5H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.06-1.80 (m, 7H), 1.78-1.59 (m, 7H).

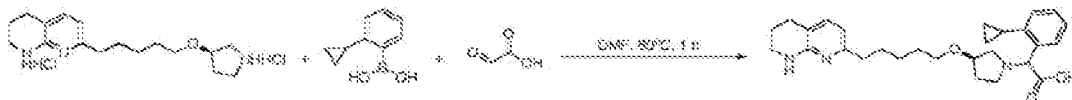
Ejemplo 14: Preparación de ácido 2-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 14-E1 y 14-E2)

Compuesto 14-E1: 107 mg, LC/MS ESI 451 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.37 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 5H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.45 (m, 5H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.07 - 0.88 (m, 3H).

Compuesto 14-E2: 100 mg, LC/MS ESI 451 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.38 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.58 - 3.32 (m, 6H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.45 (m, 5H), 1.30 - 1.15 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 15: Preparación de ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 15-E1 y 15-E2)

Paso 1: Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 15-E1 y 15-E2)



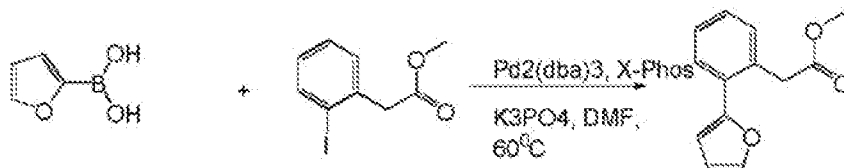
A una solución de dihidrocloruro de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-iloxy)pentil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (200 mg, 0.55 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido 2-ciclopropilfenilborónico (116 mg, 0.72 mmol) y ácido 2-oxoacético (56 mg, 0.6 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (40-65 % de MeCN) para dar 90 mg del compuesto 15 racémico. El producto racémico se separó mediante SFC quirral preparativa A para dar los productos diastereoméricos compuesto 15-E1 (23 mg) y compuesto 15-E2 (22 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 15-E1 LC/MS ESI 464.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 21.5, 7.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 2.99 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 3H), 0.70 - 0.51 (m, 1H). SFC Quiral A (40 % MeOH): ee 98 %, Rt = 2.46 min.

Compuesto 15-E2 LC/MS ESI 464.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 5H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 4H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.77 (m, 3H), 0.55 - 0.42 (m, 1H). SFC Quiral A (40 % MeOH): ee 98 %, Rt = 3.5 min.

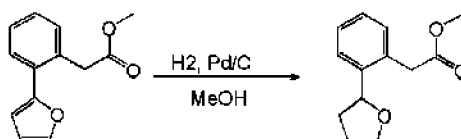
Ejemplo 16: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acético (compuestos 16-E1 y 16-E2)

Paso 1: 2-(2-(furan-2-il)fenil) acetato de metilo



A una solución de 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (552 mg, 2 mmol) en 5 mL de DMF seco se añadió ácido furan-2-ilborónico (224 mg, 2 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (91.5 mg, 0.1 mmol), X-Phos (47.6 mg, 0.1 mmol) y fosfato de potasio (424 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo N₂. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces (20 mL X 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), utilizando 5~20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo 340 mg (78.3 %); (ESI 217 (M+H)⁺).

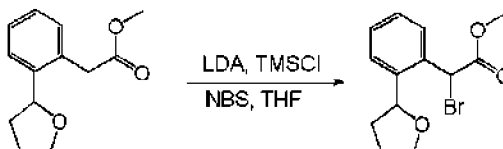
Paso 2: 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo



A una solución de 2-(2-(furan-2-il) fenil) acetato de metilo (340 mg, 1.57 mmol) en 10 ml de MeOH anhidro se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla se agitó durante 3 horas a 40 °C bajo atmósfera de H₂ (globo). Una vez finalizada la reacción, se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El

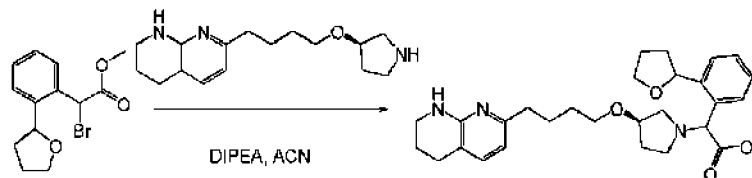
residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 5-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (290 mg, 84 %) como un aceite. (ESI 221(M+H)+).

Paso 3: 2-bromo-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil) acetato de metilo



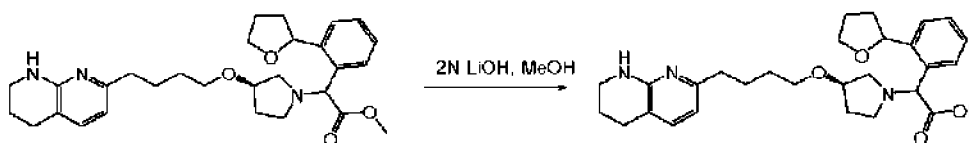
- 5 Una solución de 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (220 mg, 1 mmol) en 10 mL de THF bajo N₂ se enfrió a -78 °C y se trató con LDA (1.25 mL, 2.5 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 0.5 h, se trató con TMSCl (324 mg, 3 mmol) y, después de 0.25 h, NBS (534 mg, 3 mmol) como una solución en 10 mL de THF seco. La mezcla se agitó durante 0.5 h a -78 °C y se añadió agua (10 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), utilizando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-bromo-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil) acetato de metilo (210 mg, 70.5 %); (ESI 299 (M+H)+).

Paso 4: 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo



- 15 A una solución de 2-bromo-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (100 mg, 0.33 mmol) en 5 mL de acetonitrilo se añadió (R)-7-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (92 mg, 0.33 mmol) y diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 20-80 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (90 mg, 54.4 %). (ESI 494 (M+H)+).

25 Paso 5: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acético (compuestos 16-E1 y 16-E2)



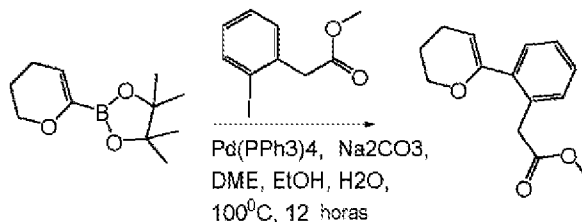
- 30 A una solución de 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (90 mg, 0.18 mmol) en 5 mL de metanol se añadió LiOH (9 mg, 0.4 mmol) y agua (2 mL). La reacción se agitó durante 5 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa en fase inversa para dar los productos diastereoméricos compuesto 16-E1 (40 mg, rendimiento 45.7 %) y compuesto 16-E2 (19 mg, rendimiento 22.7 %), cada uno como una mezcla de dos estereoisómeros.

35 Compuesto 16-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros): LC/MS ESI 480.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.69 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 33.4, 7.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.17 (d, J = 21.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 3.90 (ddt, J = 14.0, 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 2.98 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 5H), 1.88 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 2H).

40 Compuesto 16-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 480.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 5H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 5H), 1.88 (dd, J = 11.4, 5.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H).

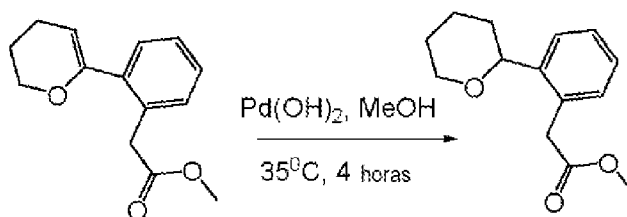
Ejemplo 17: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acético (compuesto 17)

Paso 1: 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fenil)acetato de metilo



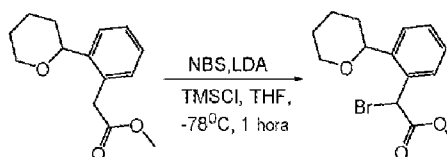
- 5 A una solución de 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (1.3 g, 4.8 mmol) en 20 mL de DME seco y EtOH (5 mL) se le añadió pinacol éster del ácido 3,4-dihidro-2H-piran-6-borónico (1.0 g, 4.8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (277 mg, 0.24 mmol) y carbonato de sodio (1.0 g, 9.6 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 12 h bajo N_2 . La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fenil)acetato de metilo (0.4 g, 36 %) como un aceite. (ESI 233.1(m+1)').
- 10

Paso 2: 2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



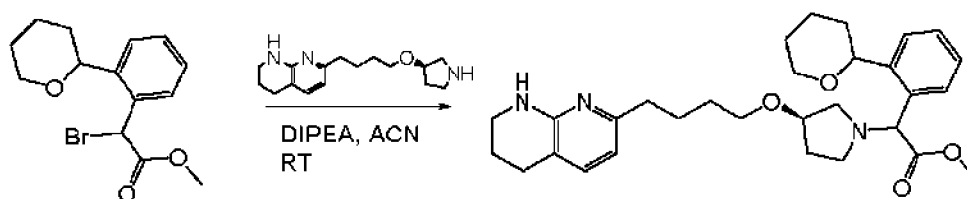
- 15 Una mezcla de 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fenil)acetato de metilo (300 mg, 1.3 mmol) y $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (100 mg) en MeOH (25 mL) se hidrogenó (globo) durante 3 h a 35°C . El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (180 mg, 60 %) como un aceite. (ESI 235.1(m+1)').
- 20

Paso 3: 2-bromo-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



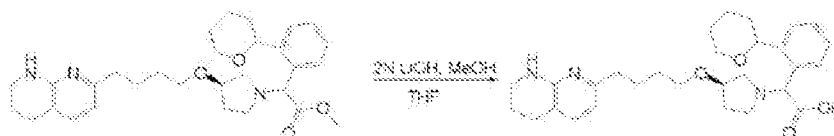
- 25 A una solución agitada de 2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (150 mg, 0.64 mmol) en THF (10 mL) a -78°C bajo N_2 se añadió LDA (1.25 mL, 2.5 mmol, 2 M en THF) y la reacción se agitó durante 0.5 h, se añadió TMSCl (324 mg, 3.0 mmol), la reacción se agitó durante 0.25 h, luego se añadió NBS (445 mg, 2.5 mmol) como una solución en THF (10 mL). La reacción se agitó durante 0.5 h a -78°C y se enfrió mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL $\times$ 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y concentración, se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-bromo-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (65 mg, 33 %). (ESI 313.2(m+1)').
- 30

Paso 4: 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (65 mg, 0.21 mmol), (57 mg, 0.21 mmol) y diisopropiletilamina (65 mg, 0.5 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (DCM: (MeOH 20:1) para dar

Paso 5: Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acético (compuesto 17)

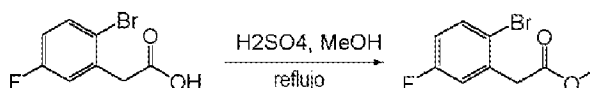


El 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (30 mg, 0.28 mmol) se trató con LiOH (52 mg, 1.24 mmol) en MeOH (4 mL) y H₂O (1 mL) a 25 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se separó mediante HPLC en fase inversa semipreparativa (HPLC preparativa A, 30-65 % MeCN) para dar el compuesto 17 como un sólido (10 mg, 34 %).

Compuesto 17: LC/MS ESI 494.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.68 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 13.8, 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 2H), 4.18 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 22.4, 10.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 8H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.33 (d, J = 22.7 Hz, 3H).

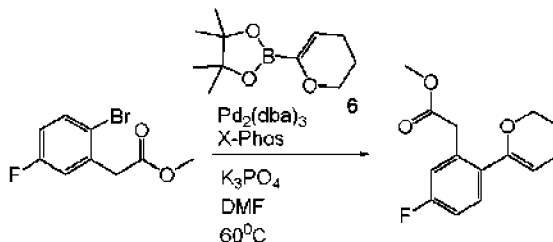
Ejemplo 18: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 18-E1 y 18-E2)

Paso 1: 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluorofenil) acético (10 g, 43 mmol) en 60 mL de MeOH se le añadieron 0.5 mL de H₂SO₄. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo pálido resultante (10 g, 94.3 %) se utilizó sin ninguna purificación adicional. (ESI 246.1 (M+H)⁺).

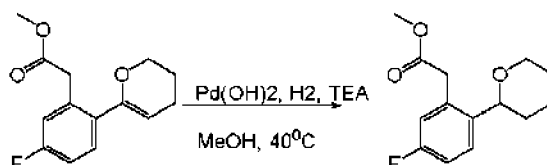
Paso 2: 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo (6.3 g, 25.6 mmol) en DMF (60 mL) se añadió pinacol éster del ácido 3,4-dihidro-2H-piran-6-borónico (5 g, 23.8 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (468 mg, 0.52 mmol), X-Phos (238 mg, 0.52 mmol) y fosfato de potasio (2.1 g, 25.6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se sometió a

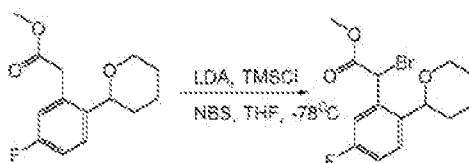
partición entre acetato de etilo (120 mL) y agua (120 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo (5.2 g, 87.4 %). (ESI 251.1(M+H)+).

Paso 3: 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



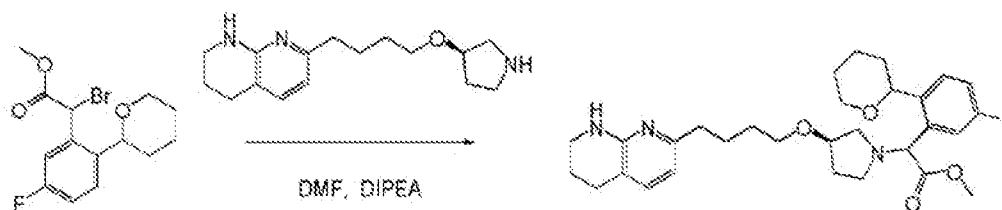
A una solución de 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo (500 mg, 2 mmol) en 25 ml de MeOH anhidro se añadió diisopropiletilamina (0.5 ml) y Pd/C (100 mg). La mezcla se agitó durante 3 horas a 40 °C bajo H₂ (globo). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo (260 mg, 52 %) como un aceite. (ESI 253.1(M+H)+).

Paso 4: 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



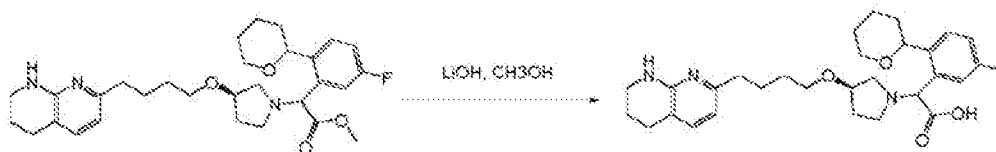
Se añadió LDA (1.25 ml, 2.5 mmol, 2 M en THF) a una solución de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (260 mg, 1.03 mmol) en 10 mL de THF a -78 °C bajo N₂. La reacción se agitó durante 0.5 h y se añadió TMSCl (324 mg, 3 mmol). Después se añadió una solución adicional de 0.25 h de NBS (534 mg, 3 mmol) en 10 mL de THF y la reacción se agitó durante 0.5 h a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL X3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (280 mg, 84.8 %). (ESI 333.1(M+H)+).

Paso 5: 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo



A una solución de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (70 mg, 0.21 mmol) en DMF (5 mL) se añadió (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (57 mg, 0.21 mmol) y diisopropiletilamina (81 mg, 0.63 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL, X2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 20-80 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (70 mg, 62.8 %). (ESI 526.2 (M+H)+).

Paso 6: Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 18-E1 y 18-E2)



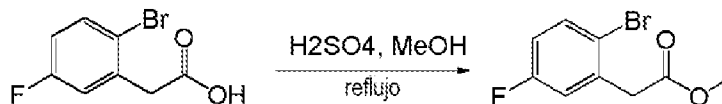
A una solución de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (70 mg, 0.13 mmol) en 5 mL de MeOH se añadió LiOH (10 mg, 0.4 mmol) y agua (2 mL). La reacción se agitó durante 2 horas, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía mediante HPLC en fase inversa semipreparativa para obtener los productos diastereoméricos compuesto 18-E1 (25 mg, 36.7 %) y compuesto 18-E2 (13 mg, rendimiento 18.3 %), cada uno como una mezcla de 2 estereoisómeros.

Compuesto 18-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros): LC/MS ESI 512.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 21.1, 11.7 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.49 (dtd, *J* = 12.6, 6.3, 3.3 Hz, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 3H), 3.22 - 2.99 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (dddd, *J* = 28.3, 22.6, 9.4, 4.8 Hz, 9H).

Compuesto 18-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros): LC/MS ESI 512.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.44 (dt, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (qd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 29.6, 11.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 26.7, 15.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 20.8, 9.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 6H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 2H), 2.10 (dd, *J* = 34.9, 11.9 Hz, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 5H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 3H).

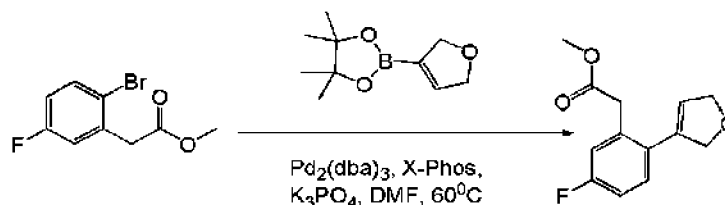
Ejemplo 19: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 19-E1, 19-E2, 19-E3 y 19-E4)

Paso 1: 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo



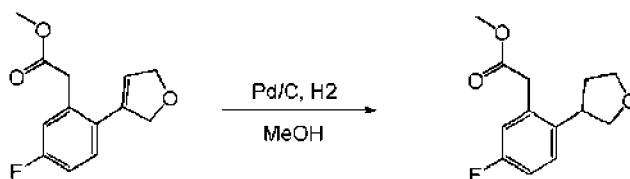
A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluorofenil) acético (10 g, 43 mmol) en MeOH (60 mL) se le añadieron 0.5 mL de H₂SO₄. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante (10 g, 94.3 %) se utilizó sin purificación adicional. (ESI 246.1 (M+H)⁺).

Paso 2: 2-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo



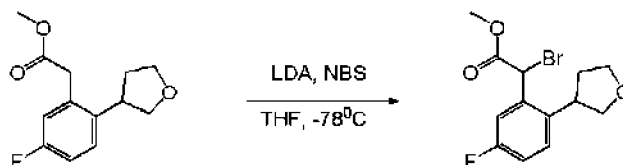
A una solución de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo (492 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (392 mg, 2 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (91 mg, 0.1 mmol), X-Phos (47.6 mg, 0.1 mmol) y fosfato de potasio (424 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo N₂, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 20-80 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-5-fluorofenil)acetato de metilo (350 mg, 73 %). (ESI 237.2 (M+H)⁺).

Paso 3: 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo



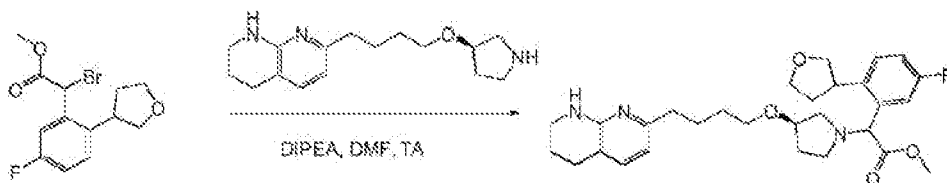
A una solución de 2-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-5-fluorofenil) acetato de metilo (350 mg, 1.48 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó durante 3 horas a 40 °C bajo H₂ (globo). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 5-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo (260 mg, 73 %) como un aceite. LCMS: 239(M+H)⁺.

Paso 4: 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo



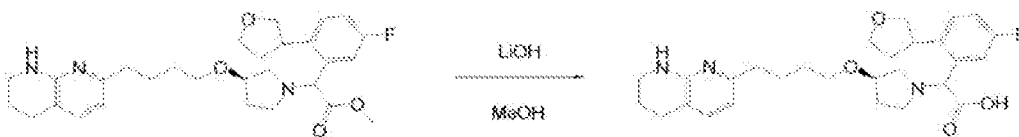
Una solución de 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo (260 mg, 1.09 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se enfrió a -78 °C y se trató con LDA (1.25 mL, 2.5 mmol, 2 M en THF) y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Se añadió TMSCl (324 mg, 3 mmol), la reacción se agitó durante 0.25 h y se añadió NBS (534 mg, 3 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó durante 0.5 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 5-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo (250 mg, 71.8 %) como un aceite. (ESI 317.2) (M+H)⁺.

Paso 5: 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo



A una solución de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)acetato de metilo (100 mg, 0.31 mmol) en 5 mL de DMF seco se añadió (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (87 mg, 0.31 mmol) y diisopropiletilamina (120 mg, 0.93 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), usando 20-80 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (110 mg, 68 %) como un sólido. (ESI 512 (M+H)⁺).

Paso 6: Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 19-E1, 19-E2, 19-E3 y 19-E4)



A una solución de 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (110 mg, 0.21 mmol) en metanol (5 mL) se añadió LiOH (20 mg, 0.8 mmol) y agua (4 mL). La reacción se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía utilizando HPLC en fase inversa semipreparativa para dar los

compuestos diastereoméricos compuesto 19-E1 (10 mg, rendimiento 9.3 %), compuesto 19-E2 (10 mg, rendimiento 9.3 %), compuesto 19-E3 (10 mg, rendimiento 9.3 %) y compuesto 19-E4 (10 mg, rendimiento 9.3 %).

Compuesto 19-E1: LC/MS ESI 498.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.48 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 20.8, 7.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 1H), 4.18 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (ddd, J = 15.0, 9.5, 5.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 14.9, 8.4, 4.6 Hz, 3H), 1.90 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 4H).

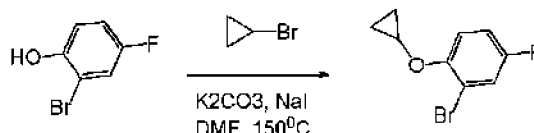
Compuesto 19-E2: LC/MS ESI 498.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 19.1, 11.5 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.07 (dtd, J = 42.5, 12.5, 7.8 Hz, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 3H).

Compuesto 19-E3: LC/MS ESI 498.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (ddt, J = 33.6, 28.5, 7.3 Hz, 3H), 3.88 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 4H), 3.16 (ddd, J = 16.9, 15.7, 6.6 Hz, 3H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 16.3, 7.8 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 12.1, 7.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H).

Compuesto 19-E4: LC/MS ESI 498.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (ddd, J = 13.0, 9.5, 4.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.09 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.02 (dq, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 12.3, 7.4 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 2H).

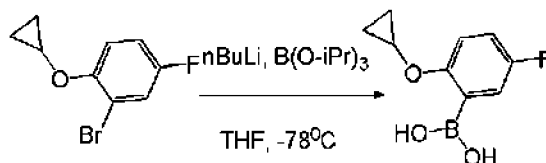
Ejemplo 20: Ácido 2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 20-E1 y 20-E2)

Paso 1: 2-bromo-1-ciclopropoxi-4-fluorobenceno



Una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (250 mg, 1.31 mmol), bromociclopropano (792 mg, 6.54 mmol), NaI (2 mg, 0.013 mmol) y K₂CO₃ (543 mg, 3.93 mmol) en DMF (4 mL) se agitó y se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas (Biotage) durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía (Combiflash), utilizando EtOAc/éter de petróleo (1:10) como eluyente, para dar 2-bromo-1-ciclopropoxi-4-fluorobenceno (50 mg, 16.5 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 3.76 (tt, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 0.87 - 0.69 (m, 4H).

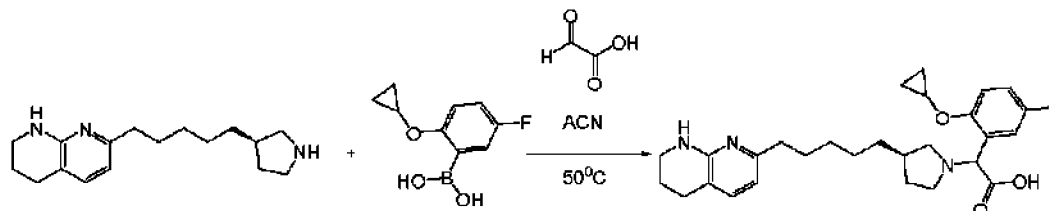
Paso 2: Ácido 2-ciclopropoxi-5-fluorofenilborónico



A una solución de 2-bromo-1-ciclopropoxi-4-fluorobenceno (250 mg, 1.08 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C bajo Ar se le añadió nBuLi (0.87 mL, 2.16 mmol, 2.5 M en THF). La mezcla se agitó durante 0.5 h y luego se añadió lentamente borato de triisopropilo (224 mg, 1.19 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó continuamente durante 2 h a -78 °C, luego se apaga mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se sometió a partición entre agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3), se lavó con

salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró hasta sequedad para dar 2-bromo-1-cicloproxi-4-fluorobenceno (70 mg, rendimiento 33.0 %).

Paso 3 Ácido 2-(2-ciclopropxi-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acético (Compuestos 20-E1 y 20-E2)



Una mezcla de (R)-7-(5-(pirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (60 mg, 0.22 mmol), ácido 2-ciclopropxi-5-fluorofenilborónico (47 mg, 0.24 mmol) y ácido 2-oxoacético (18 mg, 0.24 mmol) en MeCN (4 mL) se agitó durante 2 horas. El residuo se sometió a cromatografía utilizando HPLC en fase inversa semipreparativa (30-65 % MeCN) para dar el compuesto 20 (45 mg, 42.6 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral en los productos diastereoméricos compuesto 20-E1 (9.3 mg) y compuesto 20-E2 (11.1mg).

Compuesto 20-E1 LC/MS ESI 482.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.42 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 20.7, 12.9, 5.2 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.11 - 3.80 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 23.9, 15.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.32 (dd, J = 22.3, 9.5 Hz, 5H), 0.98 - 0.71 (m, 4H).

Compuesto 20-E2 LC/MS ESI 482.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.43 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 15.9, 9.5 Hz, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.35 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 0.95 - 0.70 (m, 4H).

Ejemplo 21: Preparación de ácido 2-(2-ciclobutilpirridin-3-il)-2-((3R)-3-(4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 21-B-E1, 21-B-E2 y 21-A)

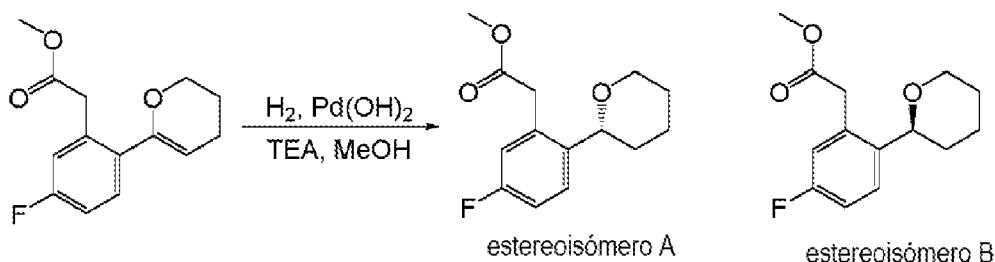
Compuesto 21-B-E1 LC/MS ESI 465(M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.68 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.63-1.86 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 7H), SFC Quiral F: ee 100 %, Rt = 7.78 min.

Compuesto 21-B-E2 LC/MS ESI 465(M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.58 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.63-1.86 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 7H), SFC Quiral F: ee 100 %, Rt = 12.02 min.

Compuesto 21-A LC/MS ESI 465.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.78-3.35 (m, 4H), 3.28-2.95 (m, 3H), 2.81-2.28 (m, 6H), 2.24-1.88 (m, 5H), 1.74-1.48 (m, 7H).

Ejemplo 22: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 92-A-E1, 92-A-E2, 92-B-E1 y 92-B-E2)

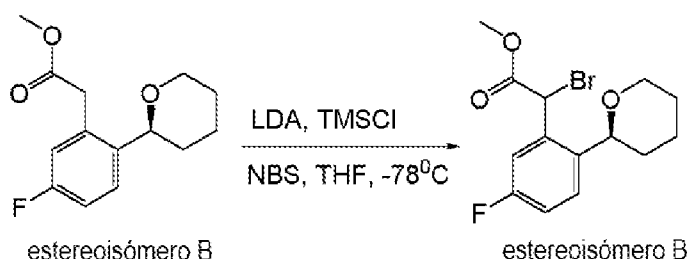
Paso 1: 2-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo



A una solución de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (2.4 g, 9.6 mmol) en 100 mL de MeOH anhidro se añadió Pd(OH)₂ (100 mg) y TEA (2 mL). La mezcla se agitó durante 8 horas a 40 °C bajo una atmósfera de H₂ (globo).

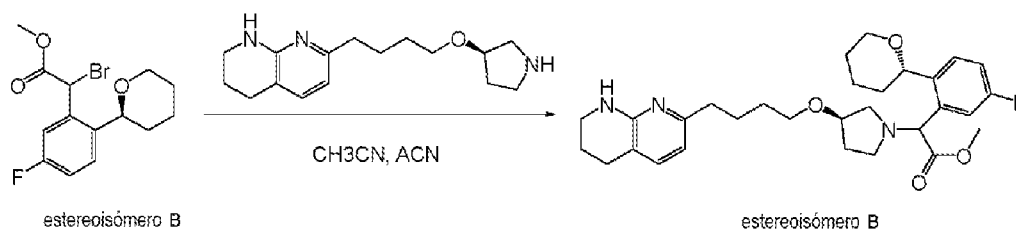
El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 5-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo racémico (2.2 g, 92 %). Separación quiral usando SFC (AY-H (250*4.6 mm 5 um) Fase móvil = hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA) = 95:5) dio el estereoisómero A (identificado como (R)-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo, 960 mg, 43.5 %) y el estereoisómero B (identificado como (S)-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo, 904 mg, 40.7 %); (ESI 253.2 (M+H)+).

Paso 2: 2-Bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (estereoisómero B)



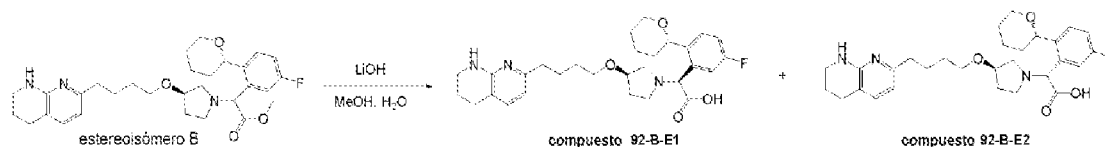
Se añadió LDA (25 mL, 50 mmol, 2 M en THF) a una solución de (S)-2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (estereoisómero B, 4.2 g, 16.7 mmol) en THF (100 mL) en una atmósfera de N₂ a -78 °C. La reacción se agitó durante 0.5 h y se añadió TMSCl (5.4 g, 50 mmol). Después de 15 minutos adicionales, se añadió una solución de NBS (8.9 g, 50 mmol) en THF (50 mL) y la reacción se agitó durante 0.5 h a -78 °C. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 0-20 % EtOAc/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (estereoisómero B, 4.1 g, 74.5 %); (ESI 331.3 (M+H)+).

Paso 3: 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (estereoisómero B)



A una solución de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (estereoisómero B, 4.1 g, 12.4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se añadió (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (3.4 g, 12.4 mmol) y DIPEA (4.8 g, 37.2 mmol). La reacción se agitó durante 1 c, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando EtOAc al 20-80 %/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo como una mezcla de diastereoisómeros (estereoisómero B, 4.9 g, 75 %); (ESI 526.2 (M+H)+); ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.51 (ddd, J = 20.9, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.39 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (m, 4H).

Paso 4: Ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 92-B-E1 y 92-B-E2)

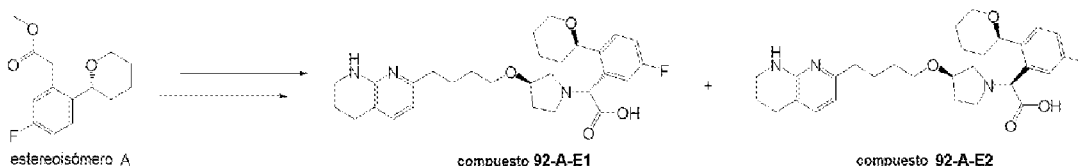


A una solución de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (estereoisómero B, 4.9 g, 9.3 mmol) en metanol (50 mL) se añadió LiOH (480 mg, 20 mmol) y agua (20 mL). La reacción se agitó durante 16 h a 25 °C, se filtró y se concentró a presión reducida y luego se purificó con HPLC en fase inversa semipreparativa para dar diastereómeros individuales ácido (S)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético compuesto 92-B-E1 (1.88 g), (Rendimiento 39.4 %) y ácido (R)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético compuesto 92-B-E2 (1.33 g) (Rendimiento 27.9 %).

Compuesto 92-B-E1: LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 3.23 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.2-1.95 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.8-1.55 (m, 8H).

Compuesto 92-B-E2: LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 3H), 3.38 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.61 (m, 4H).

Paso 5: Ácido 2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 92-A-E1 y 92-A-E2)



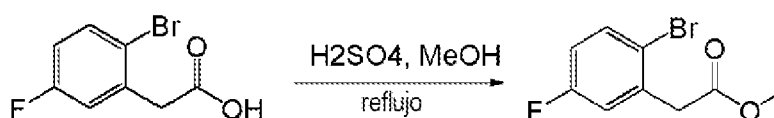
Ácido (R)-2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético compuesto 92-A-E1 y ácido (S)-2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético compuesto 92-A-E2 se sintetizaron a partir de (R)-2-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de metilo (estereoisómero A) mediante los mismos procedimientos que para el estereoisómero B.

Compuesto 92-A-E1: LC/MS ESI 512.1 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 5H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 2.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 4H).

Compuesto 92-A-E2: LC/MS ESI 512.1 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 5H), 1.73 - 1.67 (m, 4H), 1.60 (m, 4H).

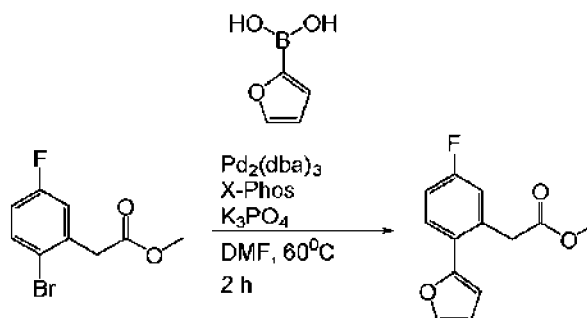
Ejemplo 23: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 93-A-E1, 93-A-E2, 93-B-E1 y 93-B-E2)

Paso 1: 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluorofenil) acético (10 g, 43 mmol) en 60 mL de MeOH se le añadieron 0.5 mL de H₂SO₄ y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo como un aceite (10 g, rendimiento: 94.3 %) que se utilizó sin ninguna purificación adicional. (ESI 246.1 (M+H)+).

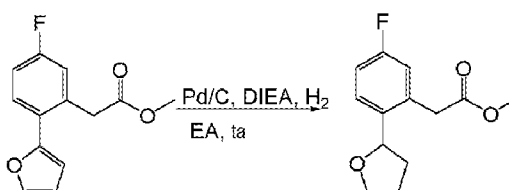
5 Paso 2: 2-(5-fluoro-2-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo



A una solución de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)acetato de metilo (5 g, 20.2 mmol) en 100 mL de DMF se añadió ácido furan-2-ilborónico (2.72 g, 24 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (915 mg, 1 mmol), X-Phos (476 mg, 1 mmol) y fosfato de potasio (8.5 g, 40 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas bajo N₂. La reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces (200 mL X 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) utilizando 0~20 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(5-fluoro-2-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo (3.9 g, rendimiento 82.7 %); ESI 237.2 (M+H)+.

10

15 Paso 3: 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo



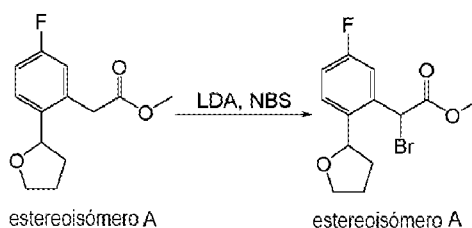
A una solución de 2-(5-fluoro-2-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo (2.34 g, 10 mmol) en 30 mL de EtOAc se añadió Pd/C (1 g) y DIEA (2.58 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas a 35 °C bajo H₂ atmósfera (globo). Una vez finalizada la reacción, se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 5-20 % de acetato de etilo /éter de petróleo como eluyente para dar 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (1.56 g, 66.7 %) como un aceite.

20

El compuesto racémico se separó mediante SFC (SFC (AY-H (250*4.6 mm 5 um) Fase móvil: Hexano (0.1 % DEA): EtOH (0.1 % DEA) = 95:5) para dar el estereoisómero A (950 mg) y el estereoisómero B (920 mg) como aceites; ESI 239.1 (M+H)+.

25

Paso 4: Estereoisómero A del 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo

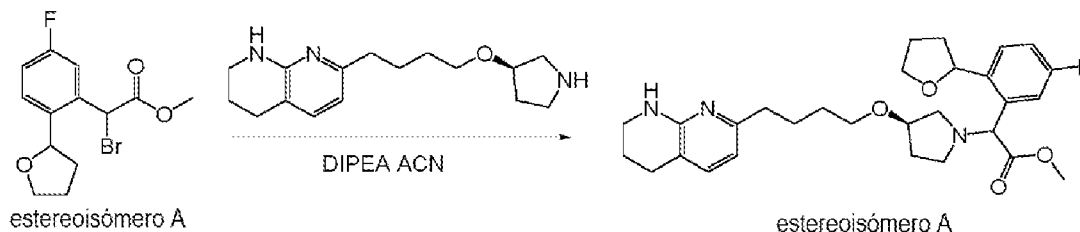


A una solución del estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (250 mg, 1.05 mmol) en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió LDA (1.25 mL, 2.5 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 0.5 h y se añadió TMSCl (324 mg, 3 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió NBS (534 mg, 3 mmol) en 10 mL de THF y la mezcla se agitó durante 0.5 h a -78 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía

30

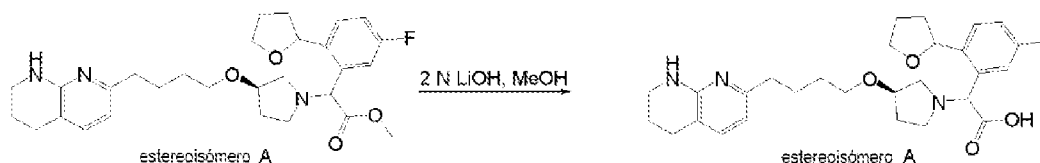
sobre sílica (Combiflash) usando acetato de etilo al 5-20 %/éter de petróleo como eluyente para dar el estereoisómero A de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (240 mg, 71 %) como un aceite; ESI 317.2 (M+H)⁺.

- 5 Paso 5: Estereoisómero A del 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo



- 10 A una solución del estereoisómero A de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (240 mg, 0.76 mmol) en 10 mL de ACN se añadió (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (213 mg, 0.76 mmol) y DIPEA (295 mg, 2.28 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 20-80 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para dar el estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (300 mg, 77 %) como un sólido; ESI 512 (M+H)⁺.

- 15 Paso 6: Estereoisómero B del ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 93-A-E1 y 3-A-E2)

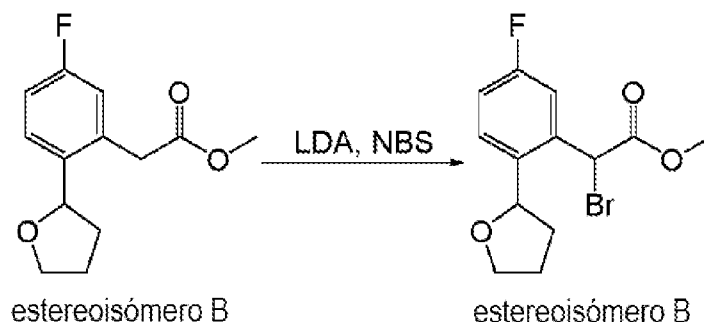


- 20 A una solución del estereoisómero A del 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (330 mg, 0.59 mmol) en 10 mL de metanol se añadió LiOH (40 mg, 1.6 mmol) y agua (10 mL). La reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. A la mezcla se le añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 5~6. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC semipreparativa para dar el compuesto 93-A-E1 (56 mg, 18 %) en forma sólida, y el compuesto 93-A-E2 (45 mg, 15 %) como sólido;

- 25 Compuesto 93-A-E1 ESI 498.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 33.4, 10.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 5H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H).

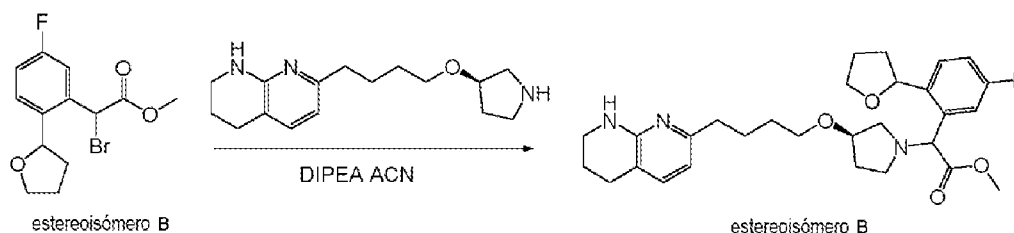
- 30 Compuesto 93-A-E2 ESI 498.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

- 35 Paso 7: Estereoisómero B de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo



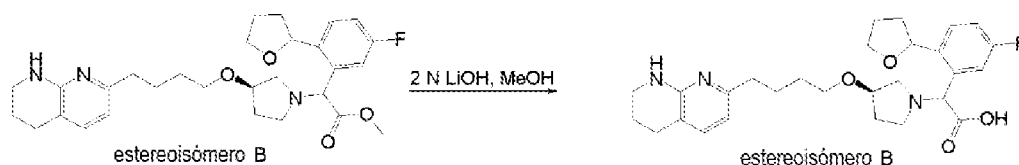
A una solución del estereoisómero B de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (250 mg, 1.05 mmol) en 10 mL de THF seco bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió LDA (1.25 mL, 2.5 mmol, 2 M en THF). La reacción se agitó durante 0.5 h y se añadió TMSCl (324 mg, 3 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió NBS (534 mg, 3 mmol) en 10 mL, THF y la mezcla se agitó durante 0.5 h a -78 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 5-20 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para dar el estereoisómero B de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (235 mg, 70.8 %) como un aceite; ESI 317.2 (M+H)⁺.

Paso 8: estereoisómero B de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo



A una solución del estereoisómero B de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)acetato de metilo (100 mg, 0.31 mmol) en 5 mL ACN se añadió (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (87 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (120 mg, 0.93 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica (Combiflash) usando 20-80 % de acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente para dar el estereoisómero B de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (120 mg, 78 %) como un sólido; ESI 512.2 (M+H)⁺.

Paso 9: estereoisómero B del ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 93-B-E1 y 93-B-E2)



A una solución del estereoisómero B de 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (300 mg, 0.59 mmol) en 10 mL de metanol se añadió LiOH (40 mg, 1.6 mmol) y agua (10 mL). La reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. A la mezcla se le añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 5~6. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC semipreparativa para dar el compuesto 93-B-E1 (27 mg, 9 %) en forma sólida, y el compuesto 93-B-E2 (30 mg, 10 %) como sólido;

Compuesto 93-B-E1 ESI 498.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 20.5, 7.7 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.9 (s, 1H),

4.17 (s, 1H), 4.08 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 5H), 3.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

5 Compuesto 93-B-E2 ESI 498.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

10 **Ejemplo 24: Ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-((3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)metil)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 94-E1 y 94-E2)**

Compuesto 94-E1 LC/MS ESI 512 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.65-7.54 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.81-3.33 (m, 8H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.95-2.66 (m, 5H), 2.37-1.58 (m, 13H).

15 Compuesto 94-E2 LC/MS ESI 512 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.48-7.39 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.81-3.33 (m, 8H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 5H), 2.18-1.52 (m, 13H).

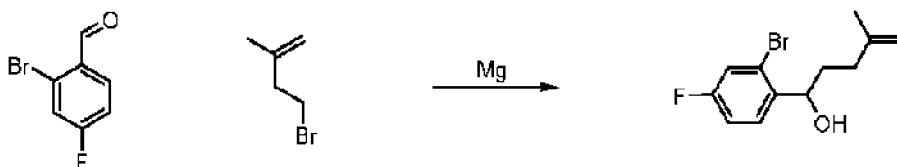
Ejemplo 25: Ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((S)-3-(2-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)etil)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 95-E1 y 95-E2)

20 Compuesto 95-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 3H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 5H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.95-1.60 (m, 9H).

25 Compuesto 95-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.38-6.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.80-4.50 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 3H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 9H).

Ejemplo 26: Preparación de ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 96-E1 y 96-E2)

Paso 1: 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-1-ol

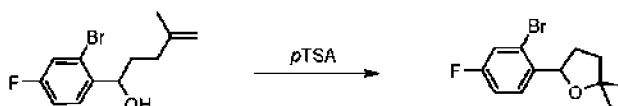


30

Un matraz de fondo redondo de tres bocas secado al horno, equipado con una barra agitadora magnética, enfriador, entrada de nitrógeno y un tabique, se cargó con magnesio (0.489 g, 20.1 mmol). El magnesio se secó utilizando una pistola de calor bajo un flujo de nitrógeno mientras se agitaba y luego se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante la noche. A continuación, se añadió tetrahydrofurano seco (12 mL) y la mezcla se llevó a reflujo utilizando una pistola de calor. Se añadió una pequeña cantidad de 1,2-dibromoetano (0.116 mL, 1.34 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo nuevamente. Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-metilbut-1-eno (1.6 mL, 13.4 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL) a una velocidad tal que se mantuviera una reacción exotérmica. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción de color marrón grisáceo se agitó durante otros 20 minutos y se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El reactivo de Grignard se extrajo con una jeringa y se añadió gota a gota a una solución de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (2.72 g, 13.4 mmol) en tetrahydrofurano seco (15 mL) en una atmósfera de argón a 0 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 1 % a 15 % de éter diisopropílico en heptano) proporcionó el producto deseado 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-1-ol (1.43 g). Rendimiento 39 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.11- 7.02 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 4H).

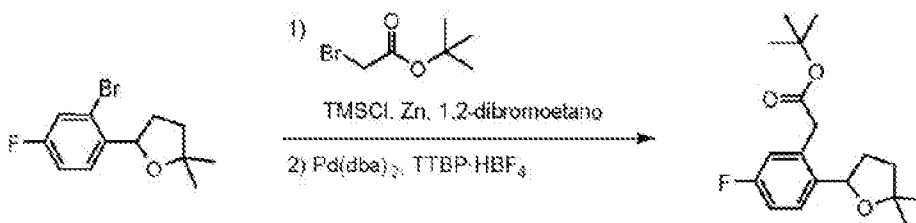
45

Paso 2: 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-dimetiltetrahydrofurano



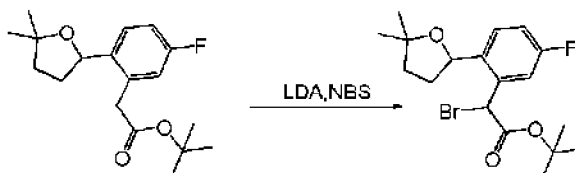
A una solución de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-1-ol (1.43 g, 5.24 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0.996 g, 5.24 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 0 % a 8 % de diisopropiléter en heptano) proporcionó el producto deseado 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano (1.28 g). Rendimiento 89 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 5.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Paso 3: 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo



Un matraz secado al horno se cargó con polvo de zinc (1.202 g, 18.4 mmol) y se calentó con una pistola de calor bajo un flujo de argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (26 mL), seguido de 1,2-dibromoetano (0.04 mL, 0.46 mmol). La mezcla se sometió a reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente 3 veces. Luego, se añadió cloruro de trimetilsililo (0.059 mL, 0.46 mmol), lo que provocó que la mezcla refluyera espontáneamente y que el zinc cambiara de morfología. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (1.34 mL, 9.19 mmol), lo que produjo una reacción exotérmica. La mezcla se mantuvo a una temperatura elevada (45 °C) durante 30 minutos y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se cargó un matraz aparte con 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-dimetiltetrahidrofurano (1.26 g, 4.59 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0.147 g, 0.505 mmol) y bis-(dibencilidenacetona)paladio (0.264 g, 0.459 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se añadió tetrahidrofurano seco (26 mL) y se burbujó argón durante cinco minutos. La solución de zincato se añadió mediante una jeringa y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con heptano/acetato de etilo (1/1, v/v). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 1 % a 6 % acetona en heptano) proporcionó el producto deseado, 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo (1.31 g). Rendimiento 92 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.51 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

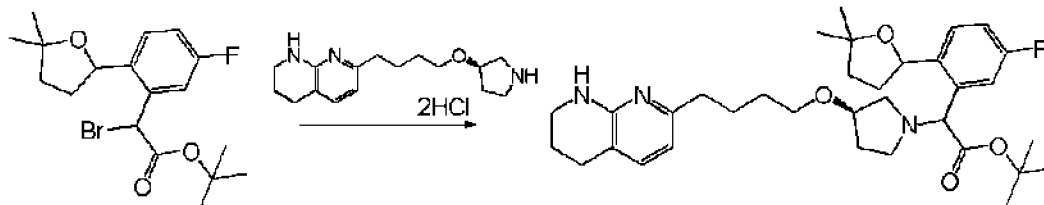
Paso 4: 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo



A una solución de 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo (200 mg, 0.65 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C, se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 1.0 M en THF/hexanos (1.3 mL, 1.3 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se añadió clorotrimetilsilano (141 mg, 1.3 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. Luego se añadió una solución de NBS (231 mg, 1.3 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo:

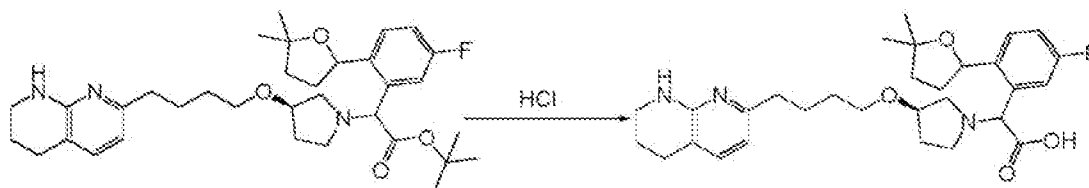
EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (180 mg). Rendimiento: 72 % .(ESI 387 (M+H) +).

Paso 5: 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo (650 mg, 1.68 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (584 mg, 1.68 mmol) y DIPEA (650 mg, 5.04 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: (MeOH 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (550 mg). Rendimiento 56 % .(ESI 582 (M+H) +).

Paso 6: Ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 96-E1 y 96-E2)



El 2-(2-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (550 mg, 0.95 mmol) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10 mL) a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (33-65 % MeCN) para dar 96 como un sólido blanco (220 mg, rendimiento del 44 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa E para dar los productos diastereoméricos 96-E1 (44 mg) y 96-E2 (49 mg) como sólidos blancos, cada uno como una mezcla de 2 estereoisómeros.

Compuesto 96-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 10 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 5H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.73-2.52 (m, 5H), 2.21 - 1.87 (m, 7H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.45 - 1.36 (m, 7H). SFC Quiral E (45 % MeOH): ee 100 %, Rt = 3.49min

Compuesto 96-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 10 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 5H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.73-2.50 (m, 5H), 2.22 - 1.88 (m, 7H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.41 - 1.36 (m, 7H). SFC Quiral E (45 % MeOH): ee 98 %, Rt = 4.52min

Ejemplo 27: Preparación de ácido 2-(2-(4,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 97-A-E1, 97-A-E2, 97-B-E1 y 97-B-E2)

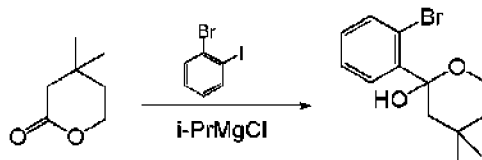
Paso 1: 4,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-ona



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (220 mg, 5.79 mmol) en THF (seco, 15 mL) a -55 °C, se añadió gota a gota una solución de 4,4-dimetildihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (1.42 g, 10.0 mmol) en THF (10 mL). La reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C y se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió hasta -15 °C y se agregó HCl acuoso (6 N, 4 mL) gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con éter (3 × 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para

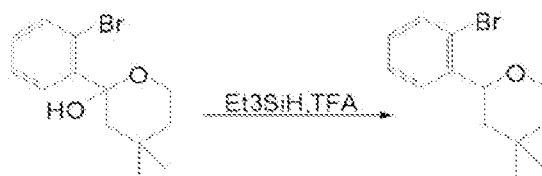
obtener el producto deseado 4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ona como un aceite (0.91 g, rendimiento del 71 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 2 H), 1.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.10 (s, 6 H).

Paso 2: 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ol



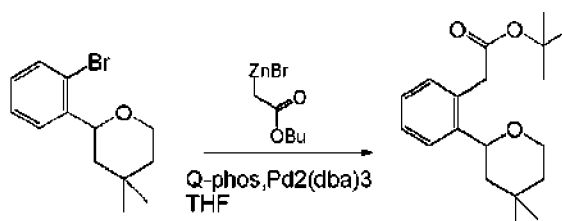
- 5 A una solución de 1-bromo-2-yodobenceno (727 mg, 2.58 mmol) en THF (15 mL) a -25°C se añadió gota a gota solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 1.3 mL, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 1 hora, luego se agregó una solución de 4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ona (300 mg, 2.34 mmol) en THF (3 mL) gota a gota a -25°C . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente en 1 hora, se inactivó con MeOH (5 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar el producto deseado 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ol como un aceite amarillo (130 mg). Rendimiento 18 % (ESI 285/287 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 10

Paso 3: 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-pirano



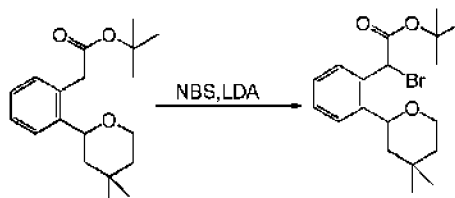
- 15 A una solución de 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ol (130 mg, 0.46 mmol) y TFA (0.23 mL) en DCM (6 mL) a 0°C , se añadió Et_3SiH (267 mg, 2.3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 (20 mL), extraída con DCM (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-pirano como un aceite amarillo (90 mg). Rendimiento 78 % (ESI 269/271 $[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 20

Paso 4: 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo



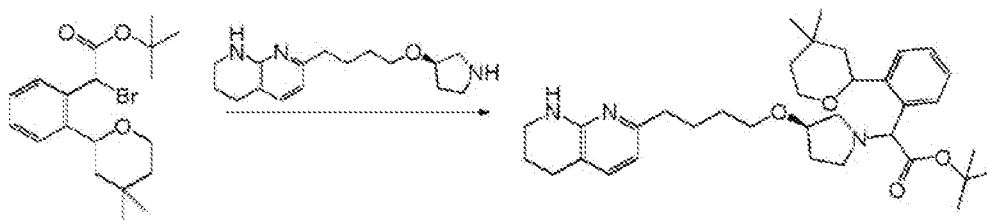
- 25 Una mezcla de 2-(2-bromofenil)-4,4-dimetiltetrahydro-2H-pirano (180 mg, 0.68 mmol), solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0.5 M en THF, 6.8 mL, 3.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 mg, 0.034 mmol) y Q-phos (25 mg, 0.034 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO_3 (50 mL), extraída con EtOAc (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite rojo (150 mg). Rendimiento 73 % (ESI 327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

- 30 Paso 5: 2-bromo-2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo



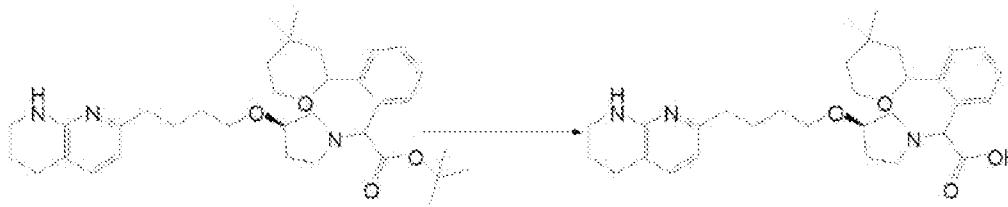
A una solución de 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (600 mg, 2.0 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C, se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio (2.0 M, 2.5 mL, 5.0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de clortrimetilsilano (540 mg, 5.0 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. Luego se agregó una solución de NBS (890 mg, 5.0 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (650 mg). Rendimiento 86 % (ESI 327 [M-Bu+H]⁺).

Paso 6: 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (375 mg, 1.0 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (306 mg, 1.0 mmol), DIPEA (774 mg, 6.0 mmol) y NaI (50 mg) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (8 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (410 mg). Rendimiento 72 % (ESI 578 [M+H]⁺).

Paso 7: Ácido 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 97-A-E1, 97-A-E2, 97-B-E1 y 97-B-E2)



El 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (570 mg, 1.0 mmol) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10 mL) a 25 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (40-70 % MeCN) para dar 97-A (102 mg) y 97-B (130 mg). 97-A se separó mediante SFC quiral preparativa H para dar los productos 97-A-E1 (36 mg) y 97-A-E2 (31 mg) como sólidos blancos. 97-B se separó mediante SFC quiral preparativa H para dar los productos 97-B-E1 (30 mg) y 97-B-E2 (44 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 97-A- LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.62- 3.60 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 9H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). SFC Quiral H (40 % MeOH): ee 100 %, Rt = 2.81 min.

Compuesto 97-A-E2 LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.90- 3.88 (m, 2H), 3.62- 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 9H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). SFC Quiral H (40 % MeOH): ee 100 %, Rt = 3.78 min.

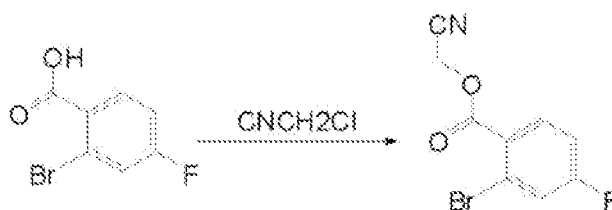
Compuesto 97-B-E1 LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.62- 3.60 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H),

2.54-2.52 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 9H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). SFC Quiral H (40 % MeOH): ee 100 %, Rt = 2.76 min.

Compuesto 97-B-E2 LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 6.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.92- 3.90 (m, 2H), 3.70-3.20 (m, 8H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 9H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). SFC Quiral H (40 % MeOH): ee 100 %, Rt = 3.85 min.

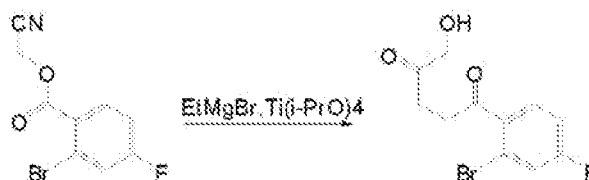
Ejemplo 28: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-(5-oxaespиро[2.5]octan-6-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 98-A-E1, 98-A-E2 y 98-B)

Paso 1: cianometil 2-bromo-4-fluorobenzoato



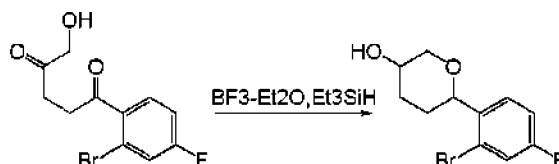
A una solución de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (5.0 g, 0.23 mol) en DCM seco (20 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (9.2 g, 0.69 mol) y cloroacetoniitrilo (3.5 g, 0.46 mol). Luego la reacción se sometió a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con HCl acuoso (2 M, 20 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado, cianometil 2-bromo-4-fluorobenzoato, como un aceite amarillo pálido (4.0 g). Rendimiento 68 % (ESI 258/260 [M+H]⁺).

Paso 2: 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-hidroxipentano-1,4-diona



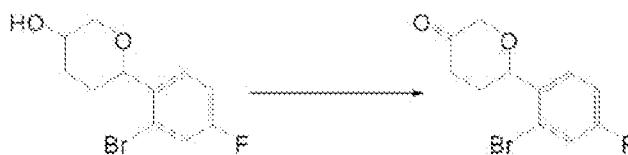
A una solución de 2-bromo-4-fluorobenzoato de cianometilo (3.4 g, 13.2 mmol) y Ti(OiPr)₄ (4.15 g, 14.6 mmol) en Et₂O (70 mL) a 0 °C bajo argón, se añadió EtMgBr (28 mL, 28 mmol, 1 M en THF) gota a gota. Después de la adición del reactivo de Grignard, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla amarilla turbia se inactivó con agua (10 mL), luego se agregó HCl 1 M (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3*50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se secaron (MgSO₄). Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para proporcionar el producto deseado 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-hidroxipentano-1,4-diona (901 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 25 % (ESI 289/271 [M+H]⁺).

Paso 3: 6-(2-bromo-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-ol



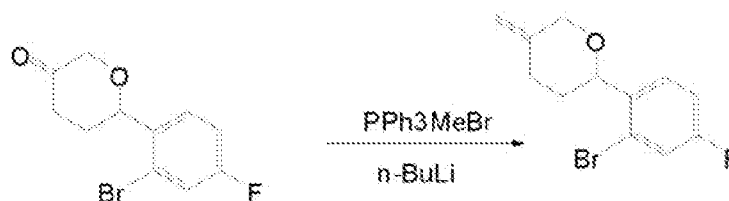
A una solución de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-hidroxipentano-1,4-diona (900 mg, 3.13 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se añadió trifluoruro de boro (complejo de éter dietílico, 1110 mg, 7.8 mmol) gota a gota. Después de la adición, se añadió trietilsilano (910 mg, 7.8 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (20 mL), se extrajo con DCM (2*50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar el producto deseado 6-(2-bromo-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-ol como un aceite incoloro (650 mg). Rendimiento 80 % (ESI 275/277 [M+H]⁺).

Paso 4: 6-(2-bromo-4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona



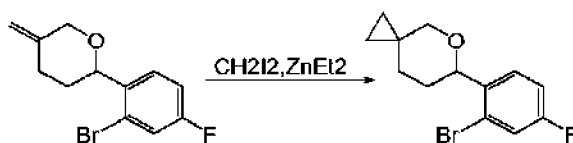
A una solución de 6-(2-bromo-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-3-ol (100 mg, 0.37 mmol) en DCM (5 mL) se añadió Peryodonano de Dess-Martin (150 mg, 0.50 mmol) en varias porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se enfrió con una solución de NaHCO₃ saturado (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para proporcionar el producto deseado 6-(2-bromo-4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona como un aceite incoloro (20 mg). Rendimiento 20 % (ESI 273/275 [M+H⁺]).

Paso 5: 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-metilentetrahidro-2H-pirano



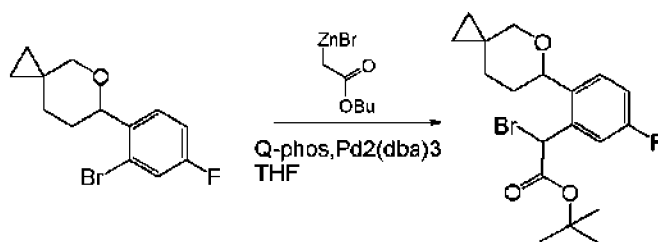
A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (134 mg, 0.52 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C, se añadió nBuLi (2.5 M en hexano, 0.21 mL, 0.52 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de 6-(2-bromo-4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (70 mg, 0.26 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con DCM (2*10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para proporcionar el producto deseado 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-metilentetrahidro-2H-pirano como un aceite incoloro (51 mg, rendimiento del 70 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.20- 4.17 (m, 1H), 2.50- 2.46 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H).

Paso 6: 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-oxaespiro[2.5]octano



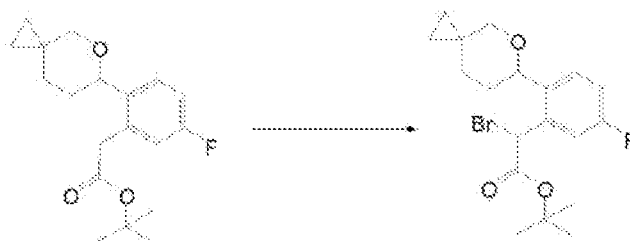
A una solución de ZnEt₂ (1 M en THF, 6 mL, 6.0 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió TFA (690 mg, 6.0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas y luego se añadió gota a gota CH₂I₂ (1.7 g, 6.0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas, luego se añadió 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-metilentetrahidro-2H-pirano (280 mg, 1.0 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y la capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 50:1) para dar el producto deseado 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-oxaespiro[2.5]octano como un aceite amarillo (250 mg). Rendimiento 80 % (ESI 267/269 [M+H-H₂O]⁺).

Paso 7: 2-(5-fluoro-2-(5-oxaespiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo



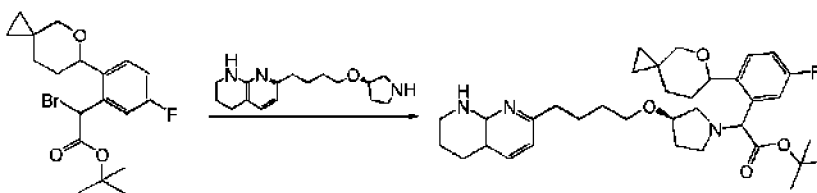
Una mezcla de 6-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-oxaspiro[2.5]octano (250 mg, 0.88 mmol), solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) 0.5 M en THF (10 mL, 5 mmol), Pd2(dba)3 (40 mg, 0.05 mmol) y Q-phos (31 mg, 0.05 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO3 (50 mL) y EtOAc (60 mL). La mezcla se filtró, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite rojo (160 mg). Rendimiento 53 % (ESI 343 [M+Na]⁺).

Paso 8: 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo



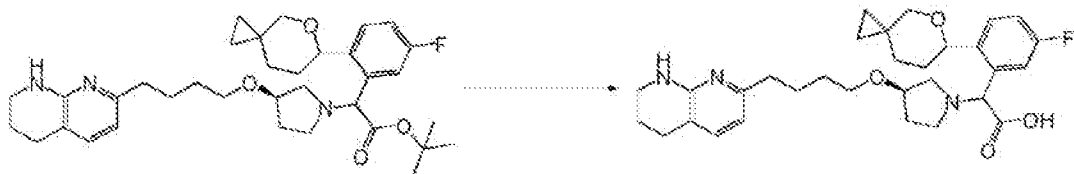
A una solución de 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo (160 mg, 0.5 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C, se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/hexanos (0.62 mL, 1.25 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se añadió una solución de clorotrimetilsilano (135 mg, 1.25 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. Luego se añadió una solución de NBS (221 mg, 1.25 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (130 mg). Rendimiento 60 % (ESI 419/421 [M+Na]⁺).

Paso 9: 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)acetato de terc-butilo (130 mg, 0.33 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (101 mg, 0.33 mmol), DIPEA (126 mg, 0.99 mmol) y NaI (50 mg) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (8 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (101 mg). Rendimiento = 52 % (ESI 595 [M+H]⁺).

Paso 10: Ácido 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 98-A-E1, 98-A-E2 y 98-B)



Una solución de 2-(5-fluoro-2-(5-oxa[2.5]octan-6-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (210 mg, 0.35 mmol) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se concentró y se purificó por HPLC preparativa A (40-70 % MeCN) para dar 98-A (106 mg) y 98-B (16mg). 98-A se separó mediante SFC quiral preparativa C para dar los productos 98-A-E1 (35 mg) y 98-A-E2 (31 mg) como sólidos blancos.

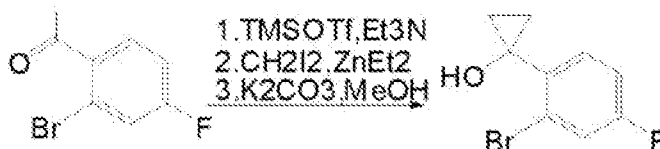
Compuesto 98-A-E1 LC/MS ESI 538 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.341- 3.38 (m, 3H), 3.23 (d, J = 12.5 H, 1H), 3.11- 3.09 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.3-2.2- (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.63 (m, 2H), 1.2 (m, 1H), 0.6-0.3 (m, 4H). SFC Quiral C (20 % EtOH): ee 100 %, Rt = 1.29 min.

Compuesto 98-A-E2 LC/MS ESI 538 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.60- 3.32 (m, 6H), 3.30- 3.05 (m, 4H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.25 - 1.58 (m, 12H), 0.58-0.30 (m, 4H). SFC Quiral C (20 % EtOH): ee 100 %, Rt = 2.17 min.

Compuesto 98-B (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 538 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.60-3.32 (m, 6H), 3.10- 2.85 (m, 4H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.21 - 1.40 (m, 12H), 0.55-0.20 (m, 4H).

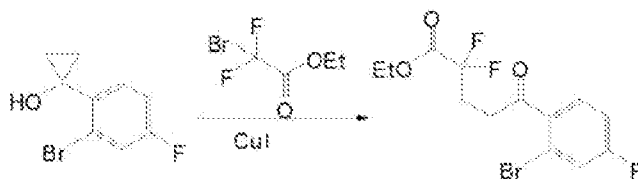
Ejemplo 29: Preparación de ácido 2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 99-E1 y 99-E2)

Paso 1: 1-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanol



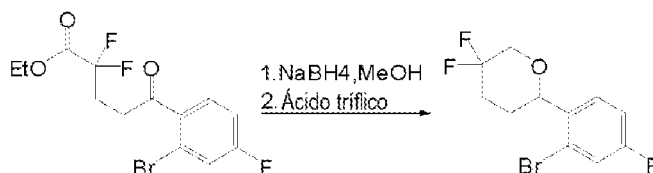
A una solución de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanon (5.0 g, 23.1 mmol) y Et₃N (3.51 g, 34.7 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió TMSOTf (6.17 g, 27.8 mmol) gota a gota mediante una jeringa durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), se extrajo la solución acuosa con DCM (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener éter crudo. El éter crudo se disolvió en DCM anhidro (50 mL), se añadió diyodometano (25.0 g, 92.4 mmol), se enfrió a 0 °C y luego se añadió dietilzinc (1 M en THF, 93 mL, 93 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener el material crudo. El material crudo se disolvió en MeOH (20 mL), seguido de la adición de K₂CO₃ (3.2 g, 23.1 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó *in vacuo*, se agregó H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (2*40 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para proporcionar el producto deseado 1-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanol como un aceite incoloro (3.1 g). Rendimiento 86 % (ESI 213/215 [M+H]⁺).

Paso 2: 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-5-oxopentanoato de etilo



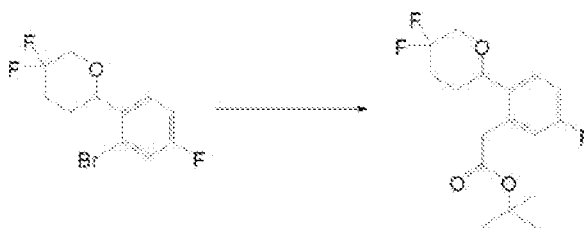
Una mezcla de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanol (100 mg, 0.44 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (351 mg, 1.74 mmol), CuI (8.2 mg, 0.044 mmol), fenantrolina (17.2 mg, 0.088 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0.88 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 90 °C durante 17 horas. La reacción se inactivó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (3*10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para proporcionar el producto deseado 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-5-oxopentanoato de etilo como un aceite incoloro (81 mg). Rendimiento 53 % (ESI 353/355 [M+H]⁺).

Paso 3: 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5,5-difluorotetrahidro-2H-pirano



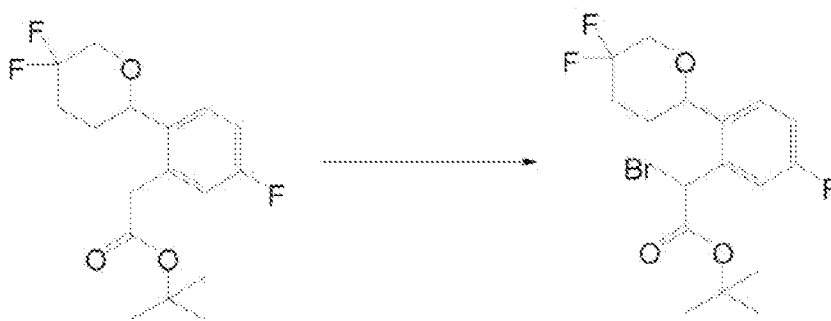
A una solución de 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-5-oxopentanoato de etilo (100 mg, 0.28 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se añadió NaBH₄ (44 mg, 1.12 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, se añadió H₂O (10 mL), se extrajo con DCM (3*10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió ácido trifílico (100 mg, 0.32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, luego se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL), se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5,5-difluorotetrahidro-2H-pirano, un aceite incoloro (40 mg). Rendimiento 47 % (ESI 297/299 [M+H]⁺).

Paso 4: 2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo



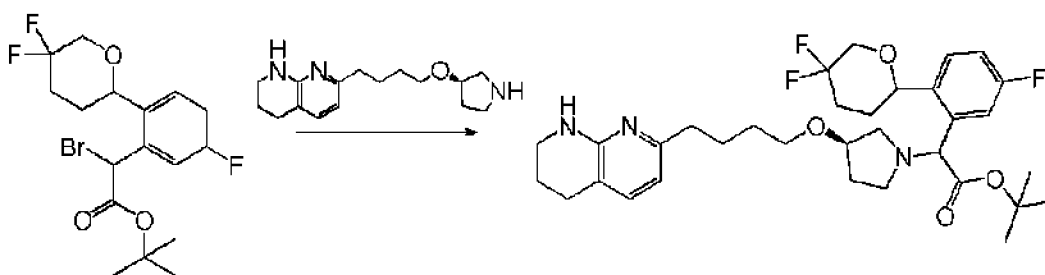
Una mezcla de 2-(2-bromo-4-fluorofenil)-5,5-difluorotetrahidro-2H-pirano (800 mg, 2.93 mmol), solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0.5 M en THF, 30 mL, 15 mmol), Pd₂(dba)₃ (152 mg, 0.15 mmol) y Q-phos (105 mg, 0.15 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y EtOAc (30 mL). La mezcla se filtró, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo como un aceite rojo (703 mg). Rendimiento 78 % (ESI 275 [M+H-tBu]⁺).

Paso 5: 2-bromo-2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo



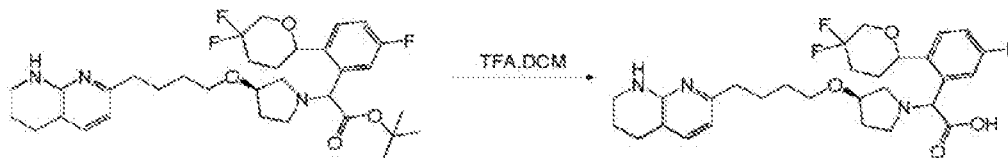
A una solución de 2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo (703 mg, 2.12 mmol) en THF (5 mL) a -78°C , se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio (2 M, 2.65 mL, 5.3 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min, luego se agregó una solución de clorotrimetilsilano (573 mg, 5.3 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min. Luego se agregó una solución de NBS (944 mg, 5.3 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo como un aceite rojo (816 mg). Rendimiento 66 % (ESI 352/354 [M+H-tBu]⁺).

Paso 6: 2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de 2-bromo-2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)acetato de terc-butilo (816 mg, 2.0 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-ilo)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (660 mg, 2.0 mmol), DIPEA (821 mg, 6.0 mmol) y NaI (50 mg) en acetonitrilo (20 mL) se agitó a 40°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con agua (8 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (710 mg). Rendimiento 58 % (ESI 604 [M+H]⁺).

Paso 7: Ácido 2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 99-E1 y 99-E2)



A una solución de 2-(2-(5,5-difluorotetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (710 mg, 1.2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se concentró y se purificó por HPLC preparativa A (40-70 % MeCN) para dar 99 como un sólido blanco (400 mg, rendimiento del 63 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa A para dar productos diastereoméricos 99-E1 (74 mg) y 99-E2 (88 mg) como sólidos blancos.

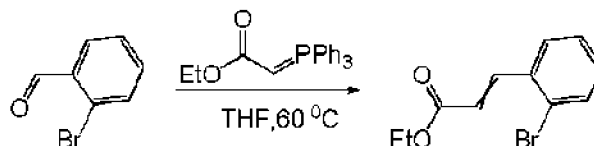
Compuesto 99-E1 LC/MS ESI 548 (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.01- 3.80

(m, 2H), 3.50-3.35 (m, 6H), 3.20-3.18 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.30-2.01 (m, 6H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H). SFC QuiralA (40 % MeOH): ee 100 %, Rt = 1.92 min.

Compuesto 99-E2 LC/MS ESI 548 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.60 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 6H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.30-2.01 (m, 6H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H). SFC QuiralA (40 % MeOH): ee 98 %, Rt = 2.47 min.

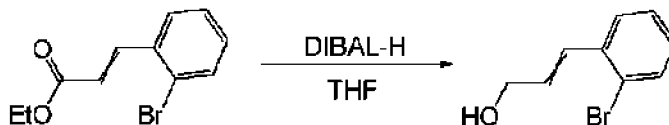
Ejemplo 30: Preparación de ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 100-E1 y 100-E2)

Paso 1: 3-(2-bromofenil)acrilato de etilo



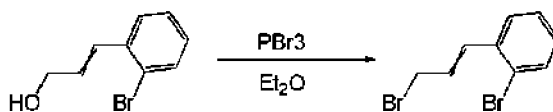
A una solución de 2-bromobenzaldehído (5.00 g, 27.0 mmol) en THF (30 mL) se añadió 2-(trifenil-15-fosfaneliden)acetato de etilo (9.89 g, 28.4 mmol), luego la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (6.51 g). Rendimiento 93 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.31-4.08 (m, 2H), 1.36-1.15 (m, 3H).

Paso 2: 3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-ol



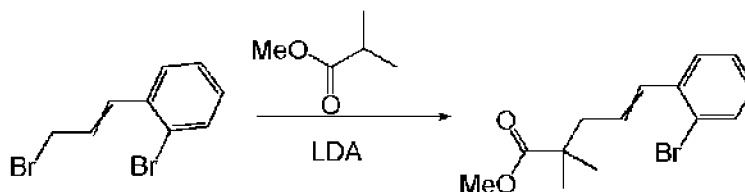
A una solución de 3-(2-bromofenil)acrilato (6.5 g, 30.7 mmol) en THF (seco, 50 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M, 61.3 mL, 61.3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes de reacción se vertieron en HCl acuoso (1 N, 200 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:3) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (5.10 g). Rendimiento 89 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.30 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.34-6.30 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 2H).

Paso 3: 1-bromo-2-(3-bromoprop-1-enil)benceno



A una solución de 3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-ol (4.80 g, 22.64 mmol) en éter dietílico (seco, 50 mL) a 0 °C se añadió tribromuro de fósforo (1.27 mL, 9.06 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se inactivó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con éter dietílico (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener el producto deseado 1-bromo-2-(3-bromoprop-1-enil)benceno como un aceite amarillo (5.20 g). Rendimiento 79 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.46 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.36-6.34 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H).

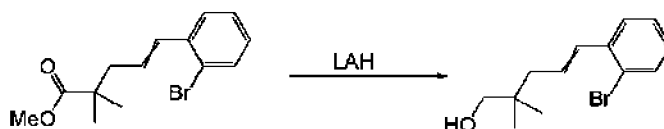
Paso 4: 5-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpent-4-enoato de metilo



A una solución de isobutirato de metilo (2.13 g, 20.88 mmol) en THF (seco, 40 mL) a -78 °C se añadió LDA (1 M, 20.88 mL, 20.88 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de 1-bromo-2-(3-bromoprop-1-enil)benceno (5.20 g, 18.98 mmol) en THF (10 mL) gota a gota. La

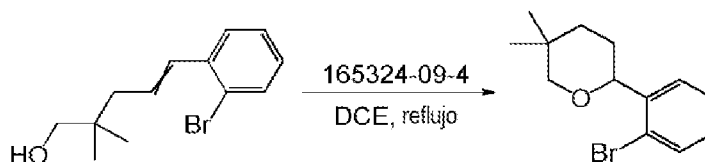
reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora más. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (4.36 g, rendimiento del 78 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.46 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.74-6.51 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 6H).

Paso 5: 5-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpent-4-en-1-ol



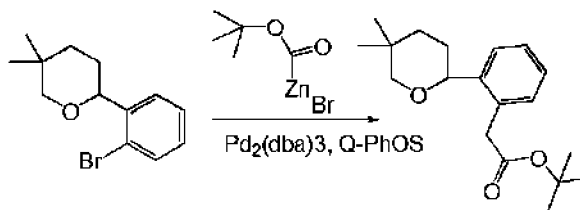
- 10 A una solución de 5-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpent-4-enoato de metilo (4.36 g, 14.53 mmol) en THF (seco, 20 mL) a -78°C , se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (2.4 M, 6.66 mL, 11.80 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas, luego se inactivó con HCl 1 M ($\sim 100\text{ mL}$, comenzó gota a gota). La reacción se extrajo con EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:3) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (3.74 g, rendimiento del 93 %). ESI: 267 ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$.

Paso 6: 3-(2-bromofenil)acrilato de etilo



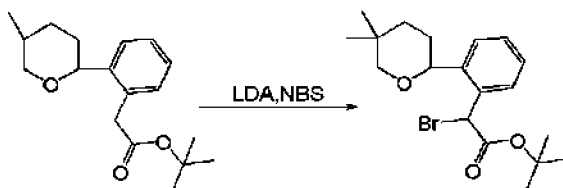
- 20 A una solución de 3-(2-bromofenil)acrilato de etilo (3.74 g, 13.95 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (0.27 g, 0.70 mmol) y bis(trifluorometanosulfonyl)imida de calcio (II) (0.22 g, 0.70 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para proporcionar el producto deseado 3-(2-bromofenil)acrilato de etilo como un aceite amarillo (1.50 g, rendimiento del 40 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 3.3 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.38 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

Paso 7: 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de butilo



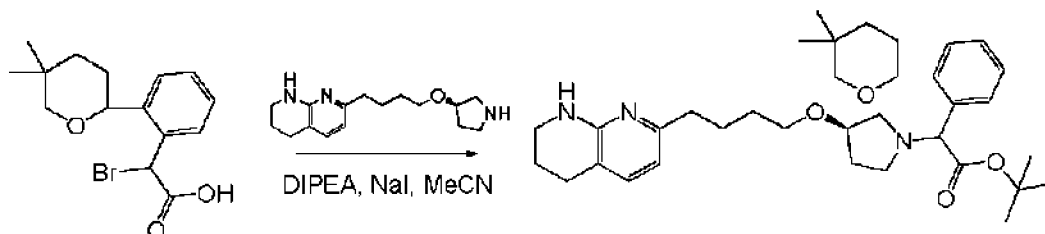
- 30 A una mezcla de 3-(2-bromofenil)acrilato de etilo (1.50 g, 5.60 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0.29 g, 0.28 mmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno (0.20 g, 0.28 mmol) en THF (10 mL) se añadió bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 28 mL, 28 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado (100 mL), se extrajo con EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para obtener el producto deseado como un aceite rojo (1.21 g, rendimiento del 71 %). ESI: 249 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{H}$) $^{+}$.

Paso 8: 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo



A una solución de butil 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (1.21 g, 3.17 mmol) en THF (10 mL) a -78°C , se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/hexanos (4.0 mL, 8.0 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min, luego se añadió clorotrimetilsilano (864 mg, 8.0 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min. Luego se añadió una solución de NBS (1.43 g, 8.0 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (1.31 g, rendimiento del 85 %). ESI: 327 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9 + \text{H}$)⁺.

Paso 9: 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de (S)-7-(4,4-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (200 mg, 0.65 mmol), 2-bromo-2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato (220 mg, 0.65 mmol), DIEA (252 mg, 1.95 mmol) y NaI (19.5 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a 50°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: (MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (150 mg, rendimiento del 45 %). ESI: 578 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Paso 10: ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il) acético de terc-butilo (compuestos 100-E1 y 100-E2)



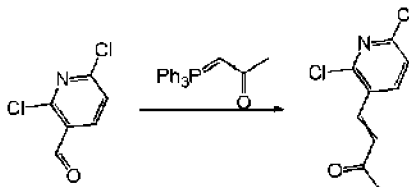
El 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (150 mg, 0.26 mmol) se trató con una mezcla de DCM (3 mL) y TFA (3 mL) a 25°C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el producto deseado ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il) acético de terc-butilo (Compuesto 100) como un sólido blanco (96 mg, 70 %). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa H para dar los productos diastereoméricos 100-E1 (29 mg) y 100-E2 (26 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 100-E1 LC/MS ESI 522.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.56-3.36 (m, 7H), 3.22-3.05 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14-1.92 (m, 6H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). SFC Quiral H (45 % MeOH): ee 98 %, Rt = 1.54 min.

Compuesto 100-E2 LC/MS ESI 522.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.58-3.32 (m, 8H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18-1.92 (m, 6H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). SFC Quiral H (45 % MeOH): ee 100 %, Rt = 2.35 min.

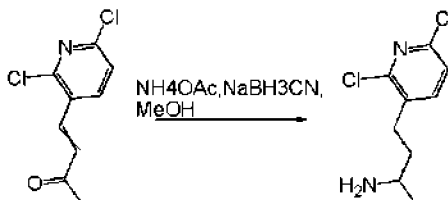
Ejemplo 31: Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 101-A-E1, 101-A-E2, 101-B-E1 y 101-B-E2)

Paso 1: 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)but-3-en-2-ona



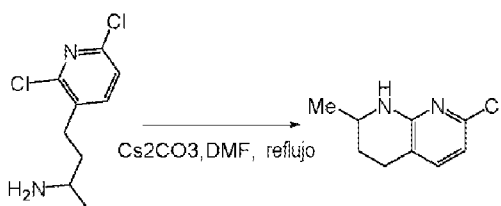
Una mezcla de 2,6-dicloronicotinaldehído (25 g, 143.5 mmol) y 1-(trifenilfosforanilideno)-2-propanona (57.2 g, 179.6 mmol) en tolueno (180 mL) se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió H₂O (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (13.3 g). Rendimiento 43 % (ESI 216.0 (M+H) ⁺).

Paso 2: 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)butan-2-amina



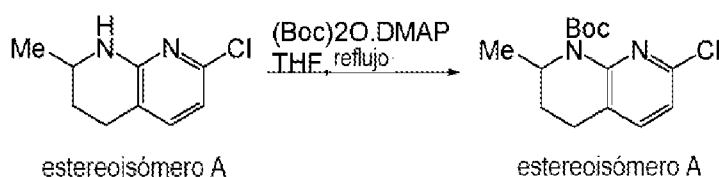
Una mezcla de 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)but-3-en-2-ona (12 g, 55.8 mmol), NH₄OAc (21.5 g, 279.1 mmol) y NaBH₃CN (10.6 g, 167.4 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna de sílica gel (DCM: MeOH 40:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (7.94 g). Rendimiento 58 % (ESI 219.0 (M+H) ⁺).

Paso 3: (R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina y (S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



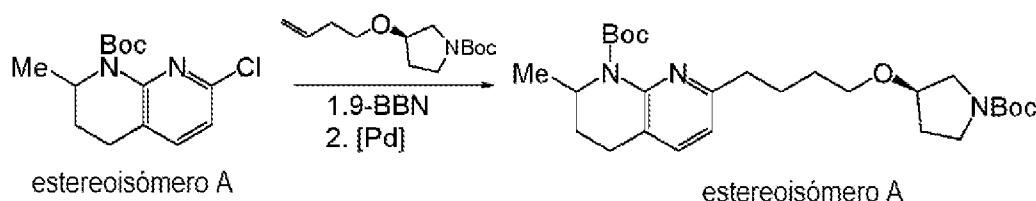
Una mezcla de 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)butan-2-amina (7 g, 32.1 mmol) y Cs₂CO₃ (52 g, 160.6 mmol) en DMF (120 mL) se agitó a 140 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (3x 100 mL). La capa orgánica se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (1.9 g). Rendimiento 32 % (ESI 183.0 (M+H) ⁺). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa B para dar el estereoisómero A (870 mg) y el estereoisómero B (890 mg) como aceites amarillos.

Paso 4: Estereoisómero A del (R)-7-cloro-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



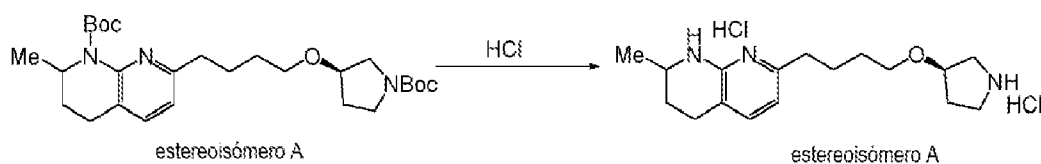
Una mezcla de estereoisómero A de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (870 mg, 4.75 mmol), (Boc)₂O (3.13 g, 14.35 mmol) y DMAP (1.75 g, 14.35 mmol) en THF (40 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1.2 g). Rendimiento 89 % (ESI 283.0 (M+H)⁺).

Paso 5: estereoisómero A de 7-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo)butil)-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



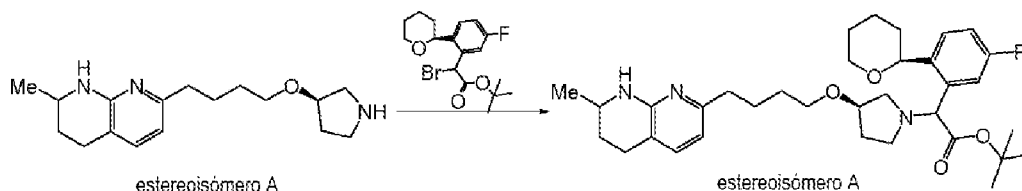
A una solución de (R)-3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (512 mg, 2.13 mmol) en THF (seco, 5 mL) bajo Ar, se añadió 9-BBN (solución 0.5 M en THF, 8.5 mL, 4.25 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó estereoisómero A de 7-cloro-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2.13 mmol), triclorohexilfosfina (60 mg, 0.21 mmol), Pd(OAc)₂ (47 mg, 0.21 mmol) y NaOH (127 mg, 3.19 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 8:1) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (988 mg). Rendimiento 95 % (ESI 490.0 (M+H)⁺).

Paso 6: Estereoisómero A de 2-metil-7-(4-((R)-pirrolidin-3-ilo)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



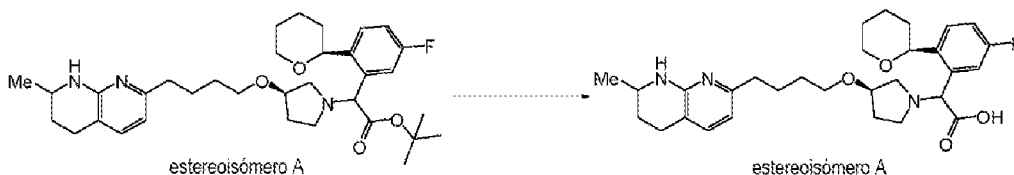
El estereoisómero A de 7-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo)butil)-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 2.45 mmol) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 8 mL) a 25 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* para obtener el producto deseado (781.7 mg) como un sólido blanco. Rendimiento 88 % (ESI 290.0 (M+H)⁺).

Paso 7: estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de estereoisómero A de 2-metil-7-(4-((R)-pirrolidin-3-ilo)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (200 mg, 0.55 mmol), 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (206 mg, 0.55 mmol) y DIPEA (178 mg, 1.38 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: (MeOH 10:1) para dar el producto deseado, estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (120 mg). Rendimiento 37 % (ESI 582.3 (M+H)⁺).

Paso 8: Estereoisómero A del ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 101-A-E1 y 101-A-E2)

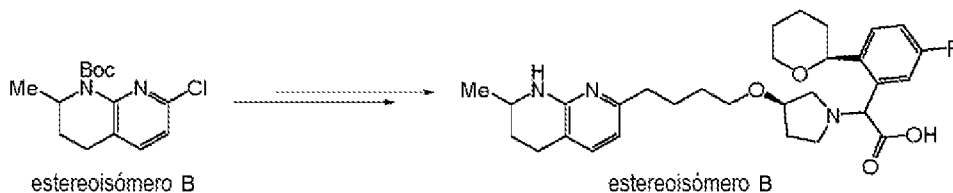


5

10

15

Paso 9: Estereoisómero B del ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 101-B-E1 y 101-B-E2)



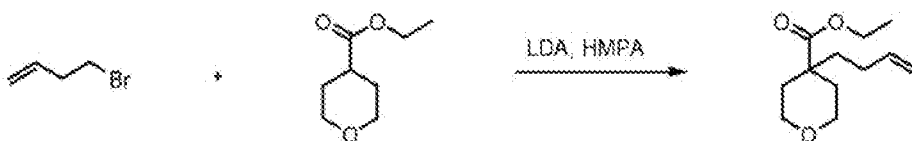
20

25

30

Ejemplo 32: Preparación de 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato (compuestos 102-A-E1, 102-A-E2 y 102-B)

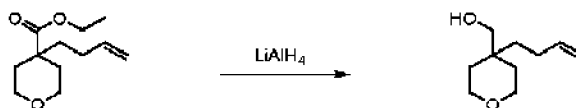
Paso 1: 4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo



35

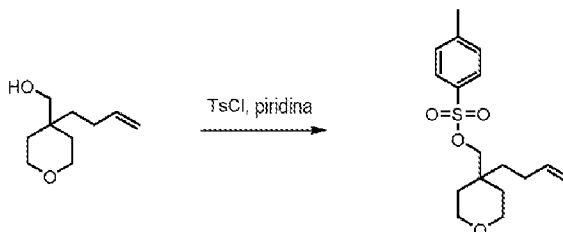
45 minutos a -78°C , luego se añadió gota a gota tetrahidropiran-4-carboxilato de etilo (2.87 mL, 19.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se añadió gota a gota una mezcla de 4-bromo-1-buteno (2.5 mL, 24.6 mmol) y HMPA (1.85 mL, 10.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL). La mezcla se agitó durante cinco minutos a -78°C , se sacó del baño de acetona/hielo seco y se agitó en un baño de hielo/agua a 0°C durante 20 minutos, luego se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 3 % a 15 % de éter dietílico en pentano) proporcionó el 4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo deseado (3.19 g). Rendimiento 79 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 5.82 - 5.69 (m, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: (4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol



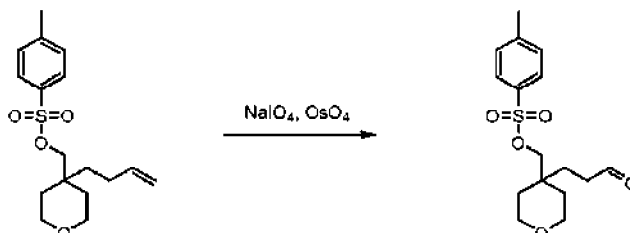
A una solución de 4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (3.17 g, 14.9 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (2.4 M, 6.22 mL, 14.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió mediante la adición lenta de acetato de etilo (20 mL). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M, las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado (4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2.21 g). Rendimiento 87 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 5.91-5.78 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 3.76-3.60 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.36 (br. s, 1H).

Paso 3: 4-metilbencenosulfonato de (4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo



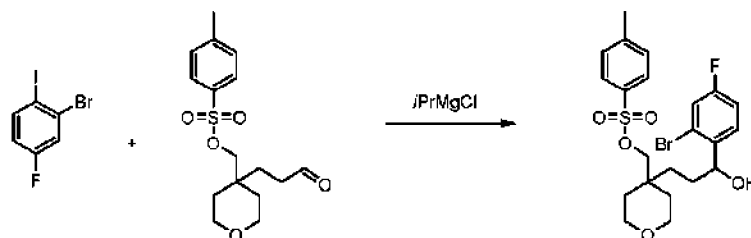
A una solución de (4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1.75 g, 10.3 mmol) en diclorometano (39 mL) a 0°C se añadió piridina (2.5 mL, 30.9 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (3.14 g, 16.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, se concentró *in vacuo*, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 10 a 30 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado (4-(but-3-en-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (3.15 g). Rendimiento 94 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.78 - 5.64 (m, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (t, J = 5.6 Hz, 4H).

Paso 4: 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-oxopropil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo



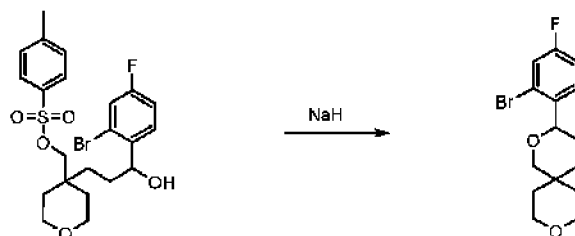
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-oxopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (3.15 g, 9.70 mmol) en tetrahydrofurano (74 mL) y agua (24 mL) se añadió peryodato de sodio (5.19 g, 24.3 mmol) y solución de tetróxido de osmio (4 % en peso en agua, 9.9 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. Esto proporcionó el producto deseado 4-(3-oxopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (3.17 g). Rendimiento 100 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 4H).

Paso 5: 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo



A una solución de 2-bromo-4-fluoroyodobenceno (1.66 mL, 12.8 mmol) en tolueno seco (80 mL) a -18 °C bajo atmósfera de argón se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 6.37 mL, 12.7 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-oxopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (3.2 g, 9.8 mmol) en tetrahydrofurano seco (50 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió vertiéndola en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 15 % a 55 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (3.1 g). Rendimiento 63 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.36 (m, 8H).

Paso 6: 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecano

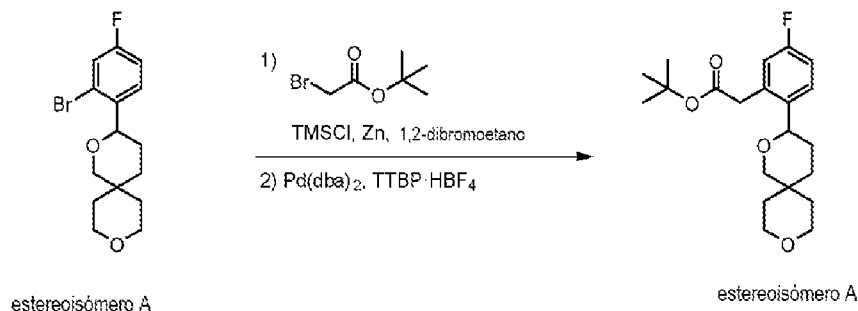


A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (4-(3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo (3.1 g, 6.2 mmol) en tetrahydrofurano seco (250 mL) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.37 g, 9.3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 2 % a 12 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecano (844 mg). Rendimiento 42 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 4H), 3.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H).

Se separó una mezcla racémica de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecano (1.165 gramos) mediante SFC preparativa quiral. Aparato: Sistema dirigido por UV/MS Waters Prep 100 SFC; detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 2998; detector MS Waters Acquity QDa; administrador de muestras Waters 2767; columna: Phenomenex Lux Amylose-1 (250 x 21 mm, 5 µm), temperatura de la columna: 35 °C; flujo: 100 mL/min; ABPR: 120 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoniaco en isopropanol; método isocrático: 5 % B durante 4 min; Cargando: 25 mg; Detección: PDA (210-400 nm); recolección de fracciones basada en PDA TIC. La primera fracción eluyente (estereoisómero A, 0.43 g) se aisló como un sólido blanco, rendimiento 37 %. RT: 1.44 min, 100 % de. Aparato: Sistema Waters Acquity UPC²; Columna: Phenomenex Amylose-1 (100 x 4.6 mm, 5 µm), temperatura de la columna: 35 °C; flujo: 2.5 mL/min; BPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoniaco en isopropanol; método de gradiente: t = 0 min 5 % B, t = 5 min 15 % B, t = 6 min 15 %

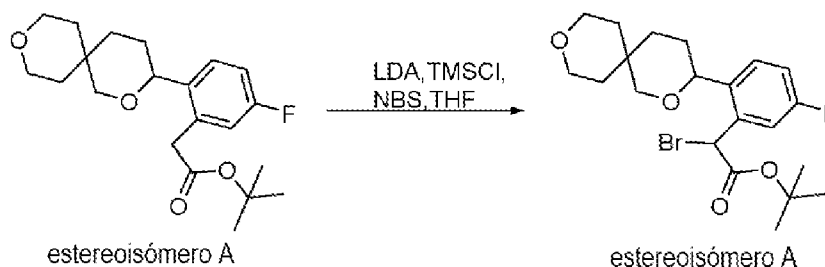
B. Detección: PDA (210-320 nm). La segunda fracción de elución (estereoisómero B, 0.43 g) se aisló como un sólido blanco, rendimiento 37 %. RT: 1.96 min, 96 % ee. Aparato: Sistema Waters Acquity UPC²; Columna: Phenomenex Amylose-1 (100 x 4.6 mm, 5 µm), temperatura de la columna: 35 °C; flujo: 2.5 mL/min; BPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoníaco en isopropanol; método de gradiente: t = 0 min 5 % B, t = 5 min 15 % B, t = 6 min 15 % B. Detección: PDA (210-320 nm).

Paso 7: Estereoisómero A del (-)-2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo



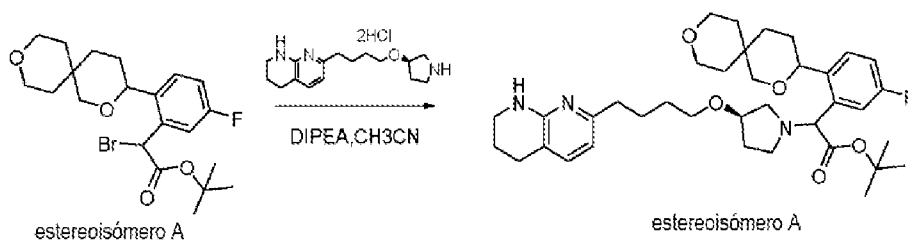
Un matraz secado al horno se cargó con polvo de zinc (0.342 g, 5.22 mmol) y se calentó con una pistola de calor bajo un flujo de argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (6 mL) seguido de 1,2-dibromoetano (0.011 mL, 0.13 mmol). La mezcla se sometió a reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente 3 veces. Luego, se añadió cloruro de trimetilsililo (0.017 mL, 0.13 mmol), lo que provocó que la mezcla refluyera espontáneamente y que el zinc cambiara de morfología. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (0.38 mL, 2.61 mmol), lo que produjo una reacción exotérmica. La mezcla se mantuvo a una temperatura elevada (45 °C) durante 30 minutos y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se cargó un matraz aparte con estereoisómero A de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecano (0.43 g, 1.31 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0.038 g, 0.13 mmol) y bis-(dibencilidenacetona)paladio (0.075 g, 0.13 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se añadió tetrahidrofurano seco (6 mL) y se burbujó argón durante cinco minutos. La solución de zincato se añadió mediante una jeringa y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (sílica, 0 % a 15 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado, estereoisómero A de (-)-2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo (251 mg). Rendimiento 53 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.49 (m, 6H), 3.32 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.58 (m, 5H), 1.53 - 1.23 (m, 12H). Rotación óptica específica: -41.2°, c=0.3, CHCl₃, 20.3 °C, 589 nm.

Paso 8: estereoisómero A del 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo



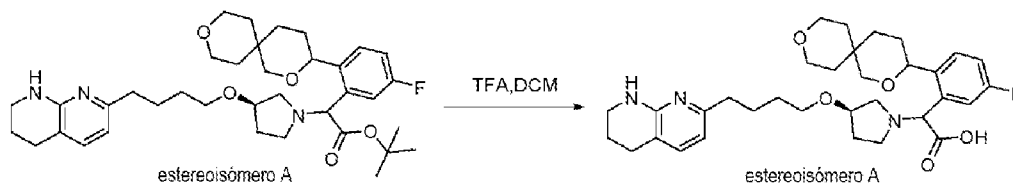
A una solución del estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo (110 mg, 0.32 mmol) en THF (3 mL) a -78 °C, se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2.0 M en THF/hexanos (0.32 mL, 0.64 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se añadió clorotrimetilsilano (70 mg, 0.64 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante otros 30 min. Luego se añadió una solución de NBS (114 mg, 0.64 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH (2 mL), el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado, estereoisómero A de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo, como un aceite amarillo (120 mg). Rendimiento 85 % (ESI 465.0 (M+Na) +).

Paso 9: estereoisómero A del 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo



Una mezcla de estereoisómero A de 2-bromo-2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo (120 mg, 0.27 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (94 mg, 0.27 mmol) y DIPEA (95 mg, 0.74 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: (MeOH 10:1) para dar el producto deseado, estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (112 mg). Rendimiento 65 % (ESI 638.3 (M+H) +).

Paso 10: Estereoisómero A de 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato (compuestos 102-A-E1 y 102-A-E2)

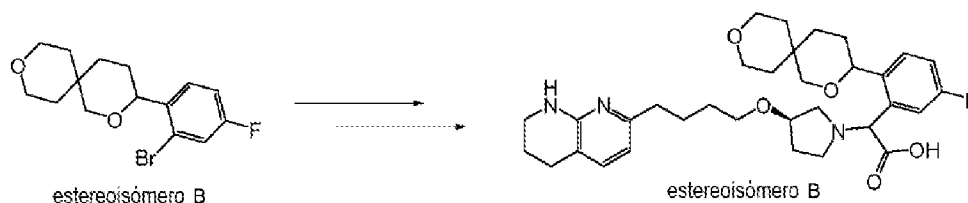


A una solución del estereoisómero A del 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato (112 mg, 0.18 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (0.5 mL), luego la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % MeCN) para dar los productos diastereoméricos 102-A-E1 (20 mg) y 102-A-E2 (11 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 102-A-E1 LC/MS ESI 582.3 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.37 (m, 11H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14 - 1.87 (m, 7H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 2H).

Compuesto 102-A-E2 LC/MS ESI 582.3 (M+H) +. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.45 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.74-3.37 (m, 11H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.92 - 1.63 (m, 10H), 1.35-1.31 (m, 2H).

Paso 11: Estereoisómero B del ácido 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 102-B)

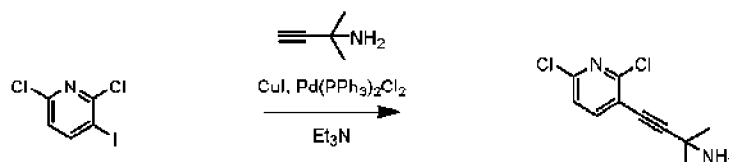


Estereoisómero B del ácido 2-(5-fluoro-2-(2,9-dioxaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (Compuesto 102-B) se preparó a partir del estereoisómero B 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2,9-dioxaespiro[5.5]undecano mediante los mismos métodos que el estereoisómero A.

Compuesto 102-B LC/MS ESI 582.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.71-3.39 (m, 11H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.73 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.52 (m, 7H), 1.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

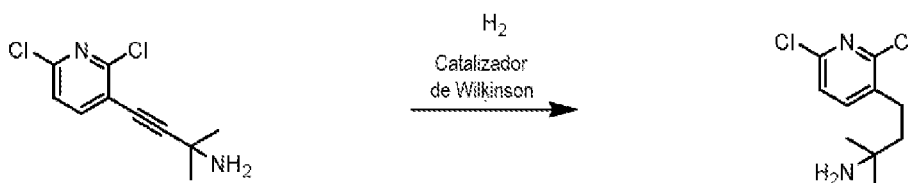
5 **Ejemplo 33: Preparación de ácido 2-((R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acético (compuestos 123-E1 y 123-E2)**

Paso 1: 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-amina



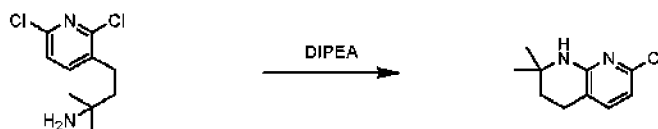
10 Una solución de 2,6-dicloro-3-yodopiridina (4.48 g, 16.4 mmol) en acetonitrilo anhidro (36 mL) y trietilamina (36 mL, 259 mmol) se lavó con argón durante 15 minutos. Luego, se añadieron 1,1-dimetil-prop-2-inilamina (1.78 mL, 18.0 mmol), yoduro de cobre (I) (94 mg, 0.49 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (345 mg, 0.49 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 60 °C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica, gradiente del 50 % al 100 % de (3 % trietilamina en acetato de etilo) en heptano), para proporcionar la 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-amina deseada (2.95 g) como un aceite de color amarillo anaranjado. Rendimiento: 79 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).

20 Paso 2: 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbutan-2-amina



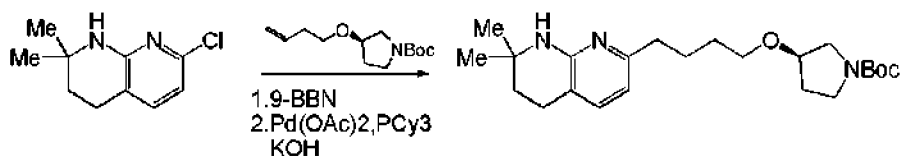
A una solución de 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-amina (2.95 g, 12.9 mmol) en etanol desgasificado (90 mL) se añadió el catalizador de Wilkinson (1.19 g, 1.29 mmol). La mezcla se lavó con hidrógeno y se agitó a 35 °C bajo 5 bar de presión de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica, 10 % a 15 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar la 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbutan-2-amina deseada (1.4 g) como un aceite marrón. Rendimiento 47 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

Paso 3: 7-cloro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



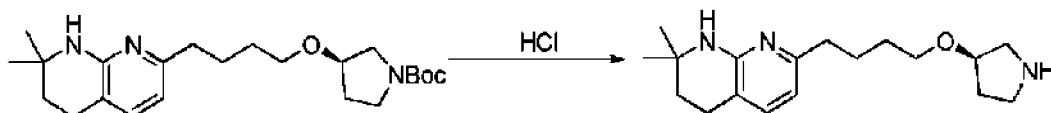
30 A una solución de 4-(2,6-dicloropiridin-3-il)-2-metilbutan-2-amina (1.24 g, 4.2 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (40 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (8.78 mL, 50.4 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 días, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica, 5 % a 15 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar la 7-cloro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina deseada (470 mg) como un aceite amarillo claro que cristalizó al dejar reposar. Rendimiento: 57 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H).

40 Paso 4: 3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



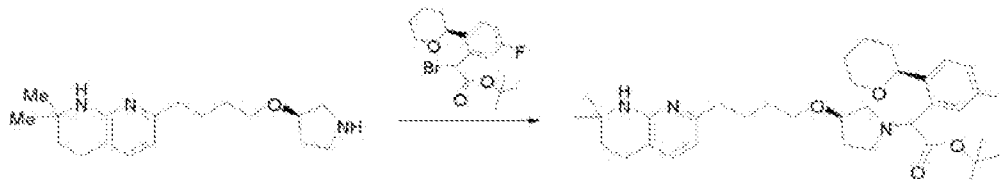
A una solución de 3-(but-3-eniloxy)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (796 mg, 3.3 mmol) en THF (seco, 3 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se añadió solución de 9-BBN (0.5 M en THF, 13.2 mL, 6.6 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 7-cloro-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (433 mg, 2.2 mmol), Pd(OAc)₂ (25 mg, 0.11 mmol), PCy₃ (62 mg, 0.22 mmol) y KOH (148 mg, 2.64 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas bajo Ar, luego se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo/EtOAc = 30 % ~ 100 %) para dar el producto deseado (R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (764 mg). Rendimiento 86 % (ESI 404.2(M+H)⁺).

Paso 5: (R)-2,2-dimetil-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina



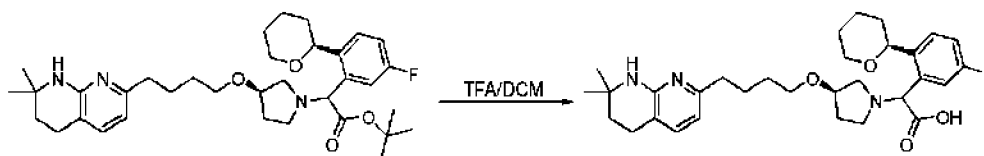
A una solución de 3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (764 mg, 1.89 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 4.7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se inactivó con NH₃/MeOH (7 N) a pH = 7~8. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: MeOH= 10:1~4:1) para dar el producto deseado (R)-2,2-dimetil-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina como un aceite amarillo (522 mg). Rendimiento 91 % (ESI 304.2 (M+H)⁺).

Paso 6: 2-((R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo



Una mezcla de (R)-2,2-dimetil-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (405 mg, 1.33 mmol), 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (745 mg, 2.0 mmol) y DIPEA (517 mg, 4.0 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: MeOH = 100:1~20:1) para dar el producto deseado 2-((R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (380 mg). Rendimiento 48 % (ESI 596.3 (M+H)⁺).

Paso 7: Ácido 2-((R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acético (compuestos 123-E1 y 123-E2)



A una solución de 2-((R)-3-(4-(7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (380 mg, 0.64 mmol) en DCM (4.0 mL) se añadió TFA (4.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 123-E1 (168 mg) y 123-E2 (25 mg) como sólidos blancos.

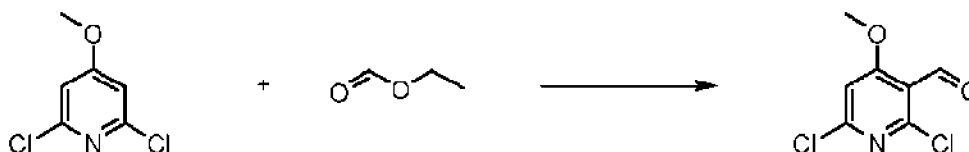
Compuesto 123-E1 LC/MS ESI 540.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.19 (s,

1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.71-3.24 (m, 6H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.74-2.74 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.79-1.62 (m, 10H), 1.26 (s, 6H).

Compuesto 123-E2 LC/MS ESI 540.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.69-3.37 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 9H), 1.26-1.24 (m, 6H).

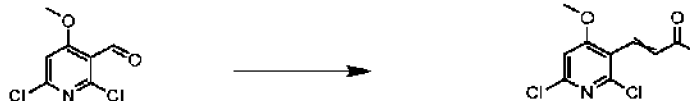
Ejemplo 34: Preparación del ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético Me-estereoisómero A (compuestos 124-A-E1, 124-A-E2 y 124-B-E1)

Paso 1: 2,6-dicloro-4-metoxinicotinaldehído



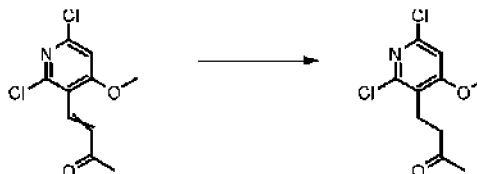
A una solución de 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (3.49 g, 19.6 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) a -78 °C se añadió n-butil-litio (solución 2.5 M en hexanos, 8.63 mL, 21.6 mmol). Después de 30 minutos, se añadió formato de etilo (14.2 mL, 177 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos más. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna instantánea (sílica, 5 % a 40 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado 2,6-dicloro-4-metoxinicotinaldehído (1.83 g). Rendimiento 45 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.40 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

Paso 2: 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)but-3-en-2-ona



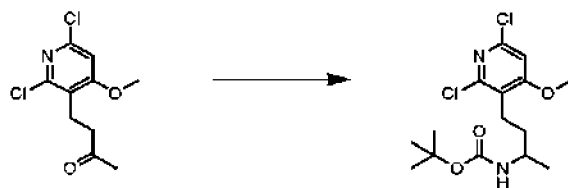
Una mezcla de 2,6-dicloro-4-metoxinicotinaldehído (4.43 g, 21.5 mmol), cloruro de acetoniitrilfosfonio (8.01 g, 22.6 mmol), carbonato de potasio (5.94 g, 43.0 mmol) y 18-corona-6 (5.68 g, 21.5 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó a 80 °C durante 2.5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica, 5 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto deseado 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)but-3-en-2-ona (3.68 g). Rendimiento 69 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.66 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Paso 3: 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-ona



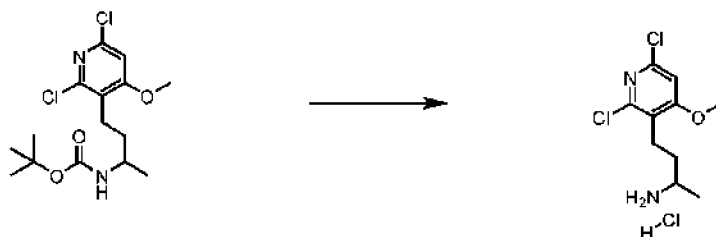
Una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)but-3-en-2-ona (4.4 g, 17.9 mmol) y catalizador de Wilkinson (716 mg, 1.79 mmol) en etanol (160 mL) se sometió a una presión de hidrógeno de 4 bar en un autoclave durante 6 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica, acetato de etilo del 5 % al 40 % en heptano) para obtener el producto deseado 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-ona (3.76 g). Rendimiento 85 %. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6.76 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

Paso 4: (4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo



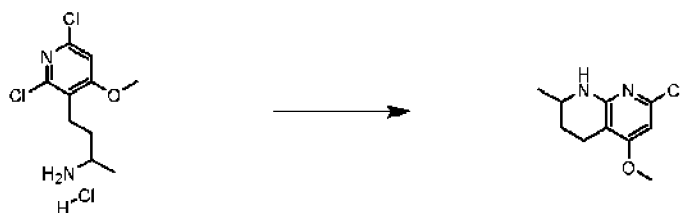
Una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-ona (3.74 g, 15.1 mmol) y acetato de amonio (11.64 g, 151 mmol) en metanol (100 mL) se agitó durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (947 mg, 15.1 mmol). Después de 2 horas, se añadió cianoborohidruro de sodio adicional (1.89 g, 30.1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de sodio (20 mL, solución 1 N en agua), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (solución 1 N en agua) y se lavó tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (27 mL). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1.04 g, 26.1 mmol) en agua (27 mL) y dicarbonato de di-terbutilo (3.03 mL, 13.03 mmol). Después de 3 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílica, 5 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado, (4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (1.48 g). Rendimiento 28 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 6.75 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.84-2.61 (m, 2H), 1.71 - 1.37 (m, 11H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Paso 5: Clorhidrato de 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-amina



A una solución de (4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (1.48 g, 4.23 mmol) en metanol (15 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 30 mL, 120 mmol). Después de 105 minutos, la mezcla se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado, clorhidrato de 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-amina (1.21 g). Rendimiento 100 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Paso 6: 7-cloro-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



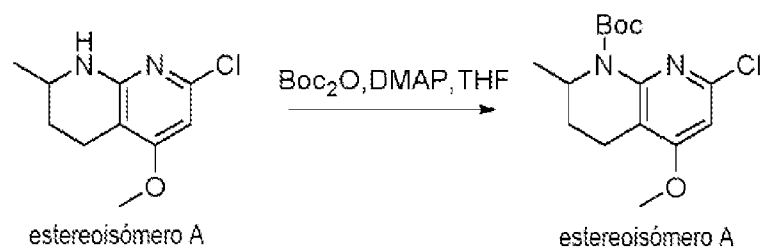
Una mezcla de clorhidrato de 4-(2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-il)butan-2-amina (1.59 g, 5.57 mmol) y carbonato de potasio (2.31 g, 16.7 mmol) en 2-propanol (50 mL) se calentó a 120 °C durante 68 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para obtener el producto deseado 7-cloro-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (1.16 gramos). Rendimiento 98 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 6.19 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Se separó una mezcla racémica de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (1.16 gramos) mediante SFC preparativa quiral. Aparato: Sistema dirigido por UV/MS Waters Prep 100 SFC; detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 2998; detector MS Waters Acquity QDa; administrador de muestras Waters 2767; columna: Phenomenex Lux Amylose-1 (250 x 21 mm, 5 μm); Temperatura de la columna: 35 °C; Flujo: 70 mL/min; ABPR: 120 bar; eluyente A: CO_2 , eluyente B: 20 mM de amoniaco en metanol; gradiente lineal: t = 0 min 10 % B, t = 5 min 50 % B; t = 7.5 min 50 % B; detección: PDA (210-400 nm); Recolección de fracciones basada en PDA TIC. La primera fracción eluyente (estereoisómero A, 425 mg) se aisló como un sólido blanco,

rendimiento 36 %. t_R : 2.078 min, 100 % ee. Aparato: Waters Acquity UPC²: Bomba binaria Waters ACQ-ccBSM; Administrador de convergencia Waters ACQ-CCM; Administrador de muestras Waters ACQ-SM – Bucle fijo; Administrador de columnas Waters ACQ-CM - 30S; Detector de matriz de fotodiodos Waters ACQ-PDA; Bomba de reposición Waters ACQ-ISM; Detector de MS Waters Acquity QDA; Columna: Phenomenex Lux Amylose-1 (100 x 4.6 mm, 5 μ m; temperatura de la columna: 35 °C; Flujo: 2.5 mL/min; ABPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoniaco en metanol; gradiente lineal: t = 0 min 5 % B, t = 5 min 50 % B; t = 6 min 50 % B; detección: PDA (210–400 nm). Rotación óptica específica: -59.9°. c=0.5, metanol, 21.4 °C, 589 nm.

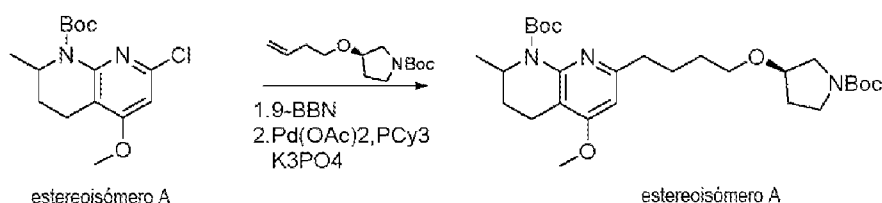
La segunda fracción de elución (estereoisómero B, 415 mg) se aisló como un sólido blanco, rendimiento 35 %. t_R : 3.147 min, 99 % ee. Aparato: Waters Acquity UPC²: Bomba binaria Waters ACQ-coBSM; Administrador de convergencia Waters ACQ-CCM; Administrador de muestras Waters ACQ-SM – Bucle fijo; Administrador de columnas Waters ACQ-CM - 30S; Detector de matriz de fotodiodos Waters ACQ-PDA; Bomba de reposición Waters ACQ-ISM, Detector de MS Waters Acquity QDA; Columna: Phenomenex Lux Amylose-1 (100 x 4.6 mm, 5 μ m; temperatura de la columna: 35 °C; Flujo: 2.5 mL/min; ABPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoniaco en metanol; gradiente lineal: t = 0 min 5 % B, t = 5 min 50 % B; t = 6 min 50 % B; detección: PDA (210-400 nm). Rotación óptica específica: 72.4°, c=0.5, metanol, 21.5 °C, 589 nm.

Paso 7: estereoisómero A de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



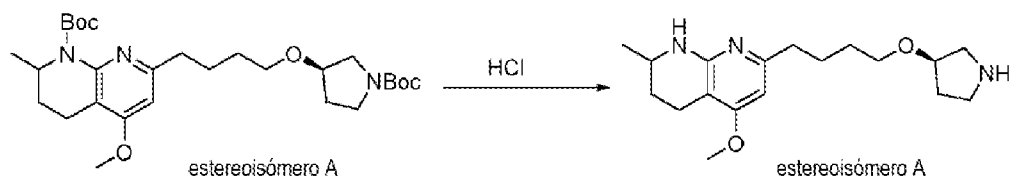
A una mezcla de estereoisómero A de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (190 mg, 0.89 mmol) en THF (8 mL) se añadió Boc2O (389 mg, 1.78 mmol) y DMAP (218 mg, 1.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, luego se enfrió con NH4Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). La fase orgánica combinada se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado, estereoisómero A de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (260 mg). Rendimiento 93 % (ESI 313.0 (M+H) ⁺).

Paso 8: estereoisómero A de 7-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)butil)-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



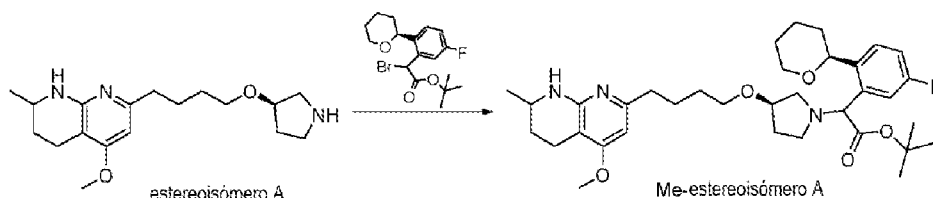
A una solución de (R)-3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (403 mg, 1.67 mmol) en THF (seco, 4 mL) se añadió solución de 9-BBN 0.5 M en THF (3.34 mL, 1.67 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de estereoisómero A de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0.84 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.042 mmol), PCy₃ (23 mg, 0.084 mmol) y K₃PO₄·H₂O (533 mg, 2.51 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas bajo Ar. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (éter de petróleo/EtOAc = 10 %). ~50 %) para dar el producto deseado, estereoisómero A de 7-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)butil)-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (350 mg). Rendimiento 80 % (ESI 520.0 (M+H) ⁺).

Paso 9: Estereoisómero A de 5-metoxi-2-metil-7-(4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



A una solución del estereoisómero A de 7-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)butil)-5-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv) en DCM (6 mL) se añadió gota a gota solución de HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 1.8 mL, 5.36 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, luego se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado, estereoisómero A de 5-metoxi-2-metil-7-(4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina, como un aceite amarillo (240 mg). Rendimiento 93 % (ESI 320.0 (M+H) ⁺).

Paso 10: 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo Me-estereoisómero A



Una mezcla de estereoisómero A de 5-metoxi-2-metil-7-(4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (240 mg, 0.61 mmol), 2-bromo-2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (273 mg, 0.73 mmol) y DIPEA (236 mg, 1.83 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante una columna de sílica gel (DCM: MeOH 10:1) para dar el producto deseado 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo Me-estereoisómero A como un aceite amarillo (160 mg). Rendimiento 42 % (ESI 612.0 (M+H) ⁺).

Paso 11: ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético Me-estereoisómero A (compuestos 124-A-E1 y 124-A-E2)

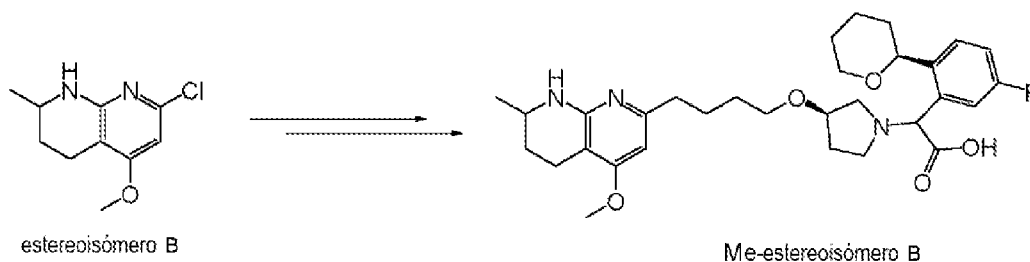


A una solución de 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo Me-estereoisómero A (160 mg, 0.26 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30-65 % de MeCN) para dar el compuesto 124-A-E1 (22 mg) y compuesto 124-A-E2 (2 mg) como sólidos blancos.

Compuesto 124-A-E1 LC/MS ESI 556.3 (M+H) ⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.85 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 1.89 (m, 6H), 1.88 - 1.38 (m, 11H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Compuesto 124-A-E2 LC/MS ESI 556.3 (M+H) ⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.69-3.45 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.85 - 2.42 (m, 4H), 2.25 - 1.89 (m, 6H), 1.88 - 1.38 (m, 11H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Paso 12: Preparación del ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético Me-estereoisómero B (compuesto 124-B-E1)



ácido 2-(5-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético Me-estereoisómero B (compuesto 124-B-E1) se sintetizó a partir del estereoisómero B de 7-cloro-5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina mediante los mismos procedimientos que para el estereoisómero A.

Compuesto 124-B-E1 LC/MS ESI 556.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.62-2.59 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 5H), 1.82-1.60 (m, 8H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.25-1.23 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

Ejemplos adicionales

Con referencia al cuadro de la Tabla 5, los compuestos 22-91, 103-122 y 125-129 se prepararon utilizando procedimientos generales basados en el método utilizado para preparar los compuestos 1-21, 92-102 y 123-124.

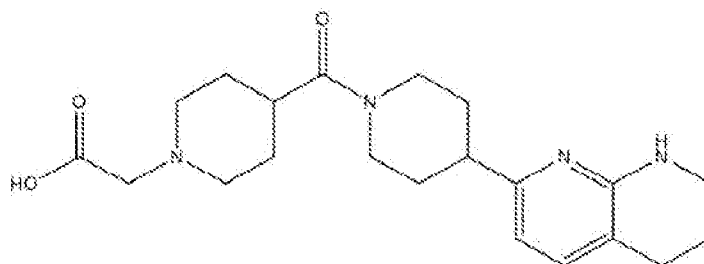
Ejemplo 35: Ensayos de polarización de fluorescencia de compuestos para la unión de αvβ6

Se utilizaron ensayos de polarización de fluorescencia (FP) para medir la actividad del compuesto a través de la competencia de unión con el péptido marcado con fluoresceína GRGDLGRL. En el ensayo, se incubaron 10 nM de integrina αvβ6 con el compuesto de prueba en 2 mM de cloruro de manganeso, 0.1 mM de cloruro de calcio, 20 mM de tampón HEPES a pH 7.3, 150 mM de cloruro de sodio, 0.01 % de Triton X-100, 2 % de DMSO y 3 nM del péptido marcado con fluoresceína. Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos. Para ambas versiones de ensayo, la proteína integrina se preincubó con los compuestos de prueba durante 15 minutos a 22 °C antes de agregar el péptido marcado con fluoresceína. Después de agregar el péptido marcado con fluoresceína, el ensayo se incubó a 22 °C durante 1 hora y se midió la polarización de la fluorescencia. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal, ajuste de curva de 4 parámetros (Tablas 1 y 2).

Ejemplo 36: Ensayos de permeabilidad MDCK

Los compuestos se probaron para determinar su permeabilidad en un ensayo de permeabilidad MDCK. Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para atravesar una capa de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) desde el lado apical al basolateral (A->B). Esta medición predice la capacidad de los compuestos para ser absorbidos en el intestino después de una dosis oral, una característica esencial de un fármaco inhibidor de la integrina de molécula pequeña administrado por vía oral.

El ensayo se ejecuta en dos formatos. Se utilizan células MDCK de tipo salvaje sin inhibidor. Este método funciona bien para determinar la permeabilidad pasiva de compuestos con bajo eflujo de P-glicoproteína (Pgp) y se utilizó para evaluar la permeabilidad de un compuesto de referencia que tiene la fórmula química que se muestra a continuación. Se obtuvo un valor MDCK de menos de 1 (es decir, menos de aproximadamente 0.23) para el Compuesto de Referencia utilizando este método; se obtuvo un valor IC₅₀ de aproximadamente 96.5 nM para el Compuesto de Referencia utilizando el ensayo de polarización de fluorescencia del Ejemplo 35.



Compuesto de referencia

avb6. (IC50) [nM]	MDCK (A->B)
96.5	<0.23

Sin embargo, para los compuestos con eflujo de Pgp, es necesario incluir un inhibidor de Pgp para determinar la permeabilidad pasiva para la transmisión de A->B. En este caso, se utiliza una línea celular MDCK-MDR1 que sobreexpresa Pgp y se incluye el inhibidor de PGP GF120918 en una concentración suficiente (10 μ M) para bloquear la actividad de Pgp. Este procedimiento (MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10^6 cm/s]) se utilizó para obtener los datos presentados en las Tablas que se muestran en las Tablas 3 y 4. El procedimiento experimental detallado es el siguiente:

EQUIPO	REACTIVOS
• Placa de cultivo celular de 24 pocillos (membrana PET): Millipore # PSHT 010 R5 • Bandeja de alimentación de 24 pocillos: Millipore #PSMW 010 R5 • Sistema ERS de Millicell - Millipore # MERS 000 01 • Placas en forma de U de 96 pocillos (BH Bio# BH-04ML-96U) • Microplacas de 96 pocillos (Greiner#655209) • Incubadora de CO₂ a 37 °C • Infinite F2000pro (TECAN)	• GF120918 (inhibidor de Pgp) • Amarillo Lucifer • Compuestos de referencia: Quinidina, Metoprolol, Atenolol • Línea celular: MDCK (ATCC) o MDCK MDR1 (NKI) • Medio de crecimiento de cultivo celular (MEM + 10 % FBS + 1 % NEAA): • Tripsina-EDTA (Invitrogen, Cat# 25200-072) • Tampón de solución de ensayo y dosificación: Solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen, # de cat. 14025-092) con 25 mM de HEPES, pH 7.4 • Las soluciones madre del artículo de prueba y del compuesto de referencia se prepararon en DMSO, la solución madre de amarillo Lucifer (LY) se preparó en el tampón de ensayo.

10 Cultivo y mantenimiento de células:

- Los cultivos de células madre (MDCK o MDCK MDR1) se mantienen en MEM+ 10 % FBS + 1 % NEAA, cultivados en matraces de cultivo de tejidos de 75 cm² tratados y divididos (pasados) 2 veces por semana para mantener la confluencia deseada.

15 Para el paso de mantenimiento: las células tripsinizadas se distribuyen rutinariamente en matraces nuevos en una relación de paso estándar de 1:20.

Placas de ensayo de siembra: Las placas de ensayo MDCK se siembran con células MDCK o MDCK MCR1 3-4 días antes de ejecutar el ensayo. Las placas de 24 pocillos se siembran a una densidad celular de 0.88×10^5 /pocillo en un volumen de cámara apical de 400 μ L (2.2×10^5 /mL) con un volumen de 25 mL de medio

de crecimiento a la cámara basal de 24 pocillos. Las placas de ensayo generalmente se proporcionan con un cambio de medio de crecimiento 24 horas antes del ensayo.

- 5 Preparación de las placas de ensayo y medición de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER): Las placas de ensayo MDCK se enjuagan con HBSS+ antes de ejecutar el ensayo. Después del enjuague, se agrega HBSS+ fresco a la placa de ensayo en un volumen de cámara apical de 400 μL y un volumen de cámara basal de HBSS+ de 0.8 mL.

Medición de la resistencia eléctrica a través de la monocapa utilizando el ohmímetro del sistema Millicell ERS. (Las celdas se utilizarán si TEER es superior a 100 $\text{ohm}\cdot\text{cm}^2$).

- 10 Preparación de solución dosificadora. Las soluciones donantes se preparan en HBSS+ con 0.4 % de DMSO y 5 μM de compuesto de prueba. La solución donante contiene 5 μM de amarillo lucifer para dosificación apical, pero no contiene amarillo lucifer para dosificación basolateral. La solución donante también puede contener 10 μM de GF120918 para la inhibición de Pgp. Las soluciones receptoras se preparan con HBSS+ con 0.4 % DMSO. Las soluciones de donante y receptor se centrifugaron a 4000 rpm, 5 minutos, y los sobrenadantes se utilizaron para la dosificación del compuesto.

- 15 Preparación de las placas celulares:

- Retirar el tampón del lado apical y del lado basolateral. Agregar 600 μL de solución donante (para A a B) o 500 μL de solución receptora (para B a A) a los pocillos apicales con base en el mapa de la placa.
- Se prepara una placa basolateral nueva agregando 800 μL de solución receptora (para A a B) o 900 μL de solución donante (para B a A) al pocillo de una nueva placa de 24 pocillos.

- 20 • Coloque la placa apical y la placa basolateral en incubadora de CO_2 a 37 °C.

Preparación de la placa analítica:

- 25 • Después de 5 minutos, transferir 100 μL de muestras de todos los donantes (tanto de A a B como de B a A) a los pocillos apropiados de una placa de muestra para D0. Y transferir 100 μL de muestras de todas las cámaras apicales (el donante de A a B y el receptor de B a A) a los pocillos apropiados de una microplaca para Amarillo Lucifer D0 (D0 LY).

- Colocar la placa apical sobre la placa basolateral para iniciar el proceso de transporte.

- 30 • A los 90 minutos, separar las placas apical y basolateral y transferir 100 μL de muestras de todos los donantes (tanto de A a B como de B a A) a los pocillos apropiados de una nueva placa de muestra para D90, y transfiera 200 μL de muestras de todos los receptores a los pocillos apropiados de una placa de muestra para R90. Transfiera 100 μL de muestras de todas las cámaras basolaterales (receptora de A a B y donante de B a A) a los pocillos apropiados de una nueva microplaca para Amarillo Lucifer R90 (R90 LY).

- Determine la permeabilidad de LY leyendo D0 LY y R90 LY a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm utilizando un lector de placas fluorescentes.

- Preparación de muestras para LC/MS/MS:

- 35 ➤ Para la solución del receptor: 60 μL de muestra + 60 μL de ACN con IS (200 ng/mL de Osalmid)

➤ Para la solución donante: 6 μL de muestra + 54 μL 0.4 % DMSO/HBSS + 60 μL ACN con IS (200 ng/mL Osalmid)

- 40 ➤ Las soluciones de curva estándar compuesta 20X (rango de 0.1 - 60 μM) se preparan en MeOH:H₂O (1:1). Las soluciones concentradas 1X (rango de 0.005 a 3 μM) se preparan mezclando 3 μL de solución 20X con 57 μL de DMSO HBSS al 0.4 % y 60 μL de ACN con IS (200 ng/mL de Osalmid).

Cálculos

Resistencia eléctrica transepitelial (TEER) = (Resistencia_{muestra} - Resistencia_{blanco}) × Área de membrana efectiva

Permeabilidad del Amarillo Lucifer:

- 45 $\text{PAG}_{\text{aplicación}} = (V_A / (\text{Área} \times \text{tiempo})) \times ([\text{RFU}]_{\text{aceptador}} - [\text{RFU}]_{\text{blanco}}) / (([\text{RFU}]_{\text{inicial, donante}} - [\text{RFU}]_{\text{blanco}}) \times \text{Factor de dilución}) \times 100$

Ensayos de transporte de fármacos en placa utilizando la siguiente ecuación:

Resistencia eléctrica transepitelial (TEER) = (Resistencia_{muestra} - Resistencia_{blanco}) × Área de membrana efectiva

Permeabilidad del fármaco:

$$P_{\text{aplicación}} = (V_R / (\text{Área} \times \text{tiempo})) \times ([\text{fármaco}]_{\text{receptor}} / ([\text{fármaco}]_{\text{inicial, donante}} \times \text{Factor de Dilución}))$$

- 5 Donde V_R es el volumen en el pocillo receptor (0.8 mL para A a B y 0.4 mL para B a A), el área es el área superficial de la membrana (0.7 cm² para placas de cultivo celular Millipore-24) y el tiempo es el tiempo total de transporte en segundos.

$$\text{Porcentaje de recuperación} = 100 \times (\text{Compuesto total en donante a 90 min} \times \text{Factor de dilución} + \text{Compuesto total en receptor a 90 min}) / (\text{Compuesto total en donante a 0 min} \times \text{Factor de dilución})$$

Tabla 1 $\alpha\text{v}\beta 6$ IC₅₀:A: IC₅₀ < 0.01 μM ; B: 0.01 μM < IC₅₀ < 0.1 μM ; y C: 0.1 μM < IC₅₀ < 1 μM .

Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀
1-E1	A	30-E1	C	63	B
1-E2	C	30-E2	A	64	B
2-E1	A	31-E1	B	65	A
2-E2	C	31-E2	B	66-E2	B
3-E2	A	32	B	67-E1	B
4-E1	A	33-E1	A	67-E2	B
4-E2	C	33-E2	C	68-E1	C
5-E1	C	34-E1	B	68-E2	A
5-E2	A	34-E2	C	69	B
6-E1	C	35	B	70	B
7-E2	C	36-E1	B	71	B
8	A	36-E2	A	72-E1	B
9-E1	B	37	B	72-E2	B
9-E2	C	38	B	73-E1	A
10	B	39-E1	B	73-E2	B
11-E2	A	40-E1	B	74	A
12	B	40-E2	A	75	B
13-E1	A	41-E2	B	76	B
13-E2	B	42	B	77	B
14-E2	B	43-E1	C	78	B
15-E1	A	43-E2	B	79-E1	A
15-E2	C	44-E1	B	79-E2	C
16-E1	A	44-E2	C	80-E1	A
16-E2	B	45	B	80-E2	C
17	A	46-E1	A	81	B
18-E1	A	46-E2	C	82-E1	C
18-E2	B	47	C	82-E2	B
19-E1	A	48	C	83	A
19-E2	A	49	C	84	A
19-E3	C	50-E1	A	85	B
19-E4	C	50-E2	C	86-E1	C
20-E1	A	51	B	87	B
20-E2	A	52	A	88	B

Tabla 1 (continuación) $\alpha\text{v}\beta 6$ IC₅₀:A: IC₅₀ < 0.01 μM ; B: 0.01 μM < IC₅₀ < 0.1 μM ; y C: 0.1 μM < IC₅₀ < 1 μM .

Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀
21-B-E2	A	53-E1	A	89	B
21-A	B	53-E2	C	90-E1	A
22-E1	B	54-E1	A	90-E2	B
22-E2	C	54-E2	C	91-A-E2	A
23-E1	B	55-E1	A	91-B-E1	A
24-E1	C	55-E2	C	91-B-E2	C
24-E2	A	56-E1	B	92-A-E1	C
25	B	57-E1	C	92-A-E2	A
26	A	57-E2	C	92-B-E1	A
27-E1	B	58	B	92-B-E2	B
27-E2	C	59	A	93-A-E1	A
28	B	60	B	93-A-E2	C
29-E1	A	61	B	93-B-E1	B
29-E2	C	62	A	93-B-E2	B

ES 3 019 404 T3

Tabla 2

αvβ6 IC ₅₀ :								
A: IC ₅₀ <0.01 mM; B: 0.01 mM < IC ₅₀ <0.1 mM; y C: 0.1 mM < IC ₅₀ <1 mM.								
Compuesto	αvβ6 IC ₅₀		Compuesto	αvβ6 IC ₅₀		Compuesto	αvβ6 IC ₅₀	
94-E1	A		105-P1	A		117-E2	C	
94-E2	B		105-P2	B		118-E1	A	
95-E1	A		106-E1	B		118-E2	C	
95-E2	C		106-E2	C		119-A-E1	B	
96-E1	C		107-E2	A		119-B-E1	A	
96-E2	A		108-E1	A		119-B-E2	C	
97-A-E1	A		108-E2	C		120-E2	B	
97-A-E2	C		109-E1	B		121-E1	B	
97-B-E1	A		109-E2	B		121-E2	B	
97-B-E2	B		110-E1	C		122-E1	A	
98-A-E1	A		110-E2	A		123-E1	A	
98-A-E2	B		111-E1	A		129-E1	A	
98-B	B		111-E2	C		123-E2	C	
99-E1	A		112-A-E1	A		124-A-E1	A	
99-E2	B		112-A-E2	C		124-A-E2	C	
100-E1	A		113-E2	B		124-B-E1	A	
100-E2	C		114-A-E1	A		125	B	
101-A-E1	A		114-A-E2	C		126-E1	A	
101-A-E2	C		114-B-E1	A		126-E2	B	
101-B-E1	A		114-B-E2	C		127-E1	A	
102-A-E1	A		115-A-E1	A		127-E2	C	
102-A-E2	B		115-A-E2	B		127-E3	A	
102-B	B		115-B-E1	C		128-E1	A	
103-E1	A		115-B-E2	B		128-E2	A	
103-E2	B	116-E1	C	128-E3	B			
104-P1	C	116-E2	A					
104-P2	A	117-E1	A					

Tabla 3

MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10⁶ cm/s]

A: >20; B: 15-20; C: 10-<15; D: 5-<10; E: <5; NT: no probado

Compuesto	MDCK-MDR1 con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1 con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1 con/ PGP inh (A- B)
1-E1	E	30-E1	NT	63	E
1-E2	NT	30-E2	E	64	NT
2-E1	E	31-E1	NT	65	E
2-E2	NT	31-E2	NT	66-E2	D
3-E2	E	32	D	67-E1	NT
4-E1	C	33-E1	E	67-E2	NT
4-E2	NT	33-E2	NT	68-E1	NT
5-E1	NT	34-E1	NT	68-E2	E
5-E2	E	34-E2	NT	69	E
6-E1	NT	35	E	70	E
7-E2	NT	36-E1	NT	71	E
8	C	36-E2	B	72-E1	NT
9-E1	NT	37	C	72-E2	NT
9-E2	NT	38	NT	73-E1	D
10	E	39-E1	E	73-E2	NT
11-E2	D	40-E1	NT	74	E
12	E	40-E2	D	75	D
13-E1	E	41-E2	NT	76	B
13-E2	E	42	NT	77	NT
14-E2	D	43-E1	NT	78	NT
15-E1	D	43-E2	E	79-E1	E
15-E2	NT	44-E1	D	79-E2	NT
16-E1	E	44-E2	NT	80-E1	C
16-E2	NT	45	NT	80-E2	NT
17	E	46-E1	D	81	D
18-E1	D	46-E2	NT	82-E1	NT
18-E2	NT	47	NT	82-E2	NT
19-E1	C	48	NT	83	E
19-E2	C	49	NT	84	NT
19-E3	NT	50-E1	NT	85	NT
19-E4	NT	50-E2	NT	86-E1	NT
20-E1	NT	51	E	87	NT
20-E2	E	52	D	88	E

Tabla 3 (continuación)MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10^6 cm/s]

A: >20; B: 15-20; C: 10-<15; D: 5-<10; E: <5; NT: no probado

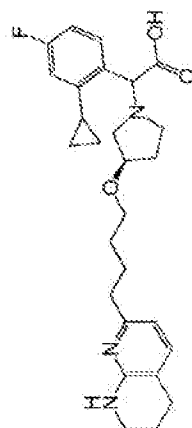
Compuesto	MDCK-MDR1 con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1 con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK- MDR1 con/ PGP inh (A-B)
21-B-E2	C	53-E1	NT	89	NT
21-A	C	53-E2	NT	90-E1	D
22-E1	E	54-E1	A	90-E2	NT
22-E2	NT	54-E2	NT	91-A-E2	B
23-E1	NT	55-E1	A	91-B-E1	D
24-E1	NT	55-E2	NT	91-B-E2	NT
24-E2	E	56-E1	NT	92-A-E1	NT
25	NT	57-E1	NT	92-A-E2	B
26	E	57-E2	NT	92-B-E1	D
27-E1	NT	58	C	92-B-E2	NT
27-E2	NT	59	B	93-A-E1	NT
28	NT	60	D	93-A-E2	C
29-E1	E	61	E	93-B-E1	C
29-E2	NT	62	E	93-B-E2	NT

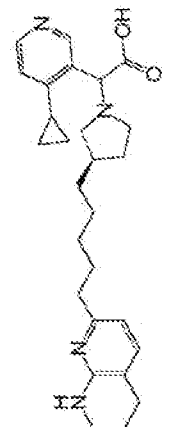
ES 3 019 404 T3

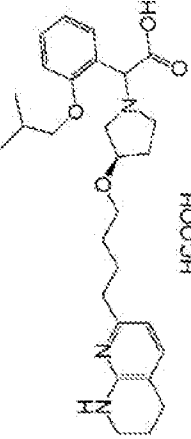
Tabla 4

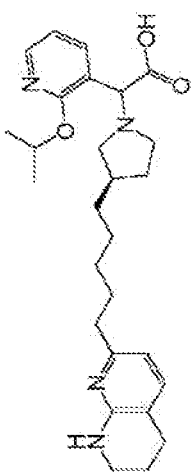
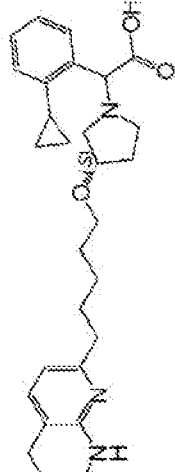
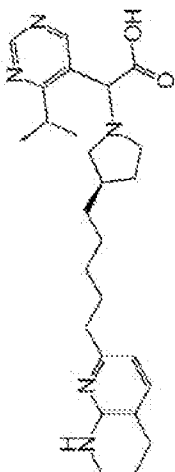
MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10 ⁶ cm/s]					
A: >20; B: 15-20; C: 10-<15; D: 5-<10; E: <5; NT: no probado					
Compuesto	MDCK-MDR1con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1con/ PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1con/ PGP inh (A-B)
94-E1	E	105-P1	E	117-E2	NT
94-E2	NT	105-P2	NT	118-E1	D
95-E1	E	106-E1	NT	118-E2	NT
95-E2	NT	106-E2	NT	119-A-E1	NT
96-E1	C	107-E2	A	119-B-E1	D
96-E2	NT	108-E1	B	119- B-E2	NT
97-A-E1	D	108-E2	NT	120-E2	C
97-A-E2	NT	109-E1	NT	121-E1	E
97-B-E1	C	109-E2	NT	121-E2	NT
97-B-E2	NT	110-E1	NT	122-E1	D
98-A-E1	A	110-E2	A	123-E1	C
98-A-E2	NT	111-E1	D	124-A-E1	B
98-B	NT	111-E2	NT	124-A-E2	NT
99-E1	B	112-A-E1	C	124-B-E1	C
99-E2	NT	112-A-E2	NT	125	NT
100-E1	D	113-E2	NT	126-E1	D
100-E2	NT	114-A-E1	NT	126-E2	NT
101-A-E1	NT	114-A-E2	NT	127-E1	A
101-A-E2	NT	114-B-E1	B	127-E2	NT
101-B-E1	C	114-B-E2	NT	127-E3	NT
102-A-E1	D	115-A-E1	C	128-E1	C
102-A-E2	NT	115-A-E2	NT	128-E2	NT
102-B	NT	115-B-E1	NT	128-E3	NT
103-E1	E	115-B-E2	NT	129-E1	C
103-E2	NT	116-E1	NT	129-E2	NT
104-P1	NT	116-E2	E		
104-P2	A	117-E1	C		

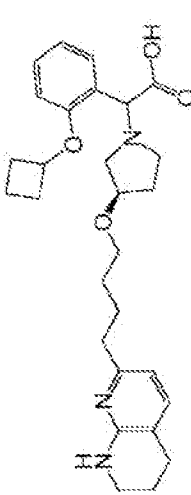
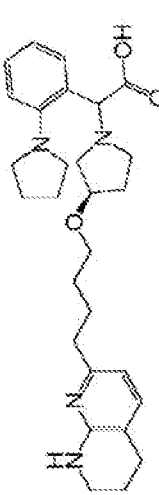
Tabla 5

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos descritos en la Tabla 5.	
Compuesto	Caracterización
Compuestos 22-E1 y 22-E2. Ácido 2-((2-(ciclopropilmetoxifenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 22-E1 y 22-E2)	22-E1 LC/MS ESI 480.2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 6H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.17 (m, 9H), 0.49-0.27 (m, 4H). SFC Quiral A (45% MeOH); ee 100%, Rt = 2.06 min.
	22-E2 LC/MS ESI 480.2 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 6H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94-1.17 (m, 9H), 0.49-0.27 (m, 4H). SFC Quiral A (45% MeOH); ee 100%, Rt = 4.49 min.
Ácido 2-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 23-E1 y 23-E2)	Compuesto 23-E1 LC/MS ESI 468.6 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.69 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.47 - 3.25 (m, 5H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.01 (m, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.02 - 0.78 (m, 3H), 0.54-0.52 (m, 1H). SFC Quiral A (45% MeOH); ee 100%, Rt = 3.11 min.
	Compuesto 23-E2 LC/MS ESI 468.6 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.50 - 3.22 (m, 5H), 3.06 - 2.71 (m, 3H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.69-1.39 (m, 4H), 0.96-0.72 (m, 3H), 0.48-0.42 (m, 1H). SFC Quiral A (45% MeOH); ee 100%, Rt = 2.31 min.
Compuesto	Caracterización

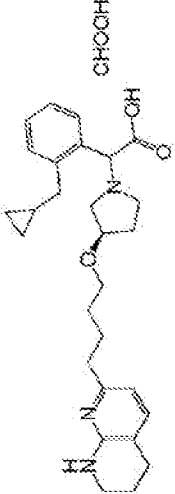
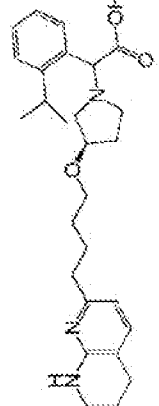
Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2- il)pentil)pirolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 24-E1 y 24-E2) 	Compuesto 24-E1 LC/MS ESI 447 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.16-7.10(m, 2H), 6.33(d, J=7.2 Hz, 1H), 5.25(s, 1H), 3.75-3.36(m, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.51-2.18(m, 5H), 1.90-1.84(m, 2H), 1.68-1.58(m, 3H), 1.46-1.33(m, 6H), 1.09-1.07(m, 3H), 0.59-0.55-(m, 1H). Compuesto 24-E2 LC/MS ESI 447 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61(d, J=8.0 Hz 1H), 7.33-7.24(m, 2H), 7.16-7.10(m, 2H), 6.34(d, J=7.2 Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 3.85-3.36(m, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 2.81-2.55 (m, 3H), 2.52-2.17(m, 5H), 1.91-1.83(m, 2H), 1.72-1.3(m, 9H), 1.11-1.09(m, 3H), 0.58-0.54(m, 1H).
Ácido 2-(2-isopropoxifenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuesto 25) 	Compuesto 25 LC/MS ESI 468.2 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.53-7.35 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.55-3.35 (m, 6H), 3.28-3.02 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20-1.51 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 6H).
Ácido 2-(4-ciclopropilpíridin-3-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirolidin-1-il)acético (compuesto 26) 	Compuesto 26 LC/MS ESI 449.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.73(d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.01(d, J=5.2 Hz, 1H), 6.37-6.33(m, 1H), 5.02-4.95(m, 1H), 3.65-3.35(m, 3H), 3.25-2.95(m, 2H), 2.75-2.63(m, 3H), 2.55-2.10(m, 5H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.70-1.60(m, 3H), 1.50-1.18(m, 8H), 1.06-1.03(m, 1H), 0.78-0.74(m, 1H).

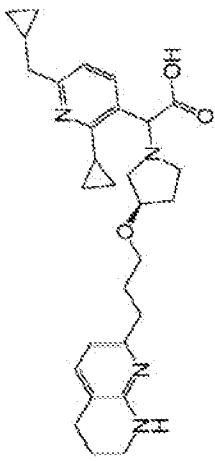
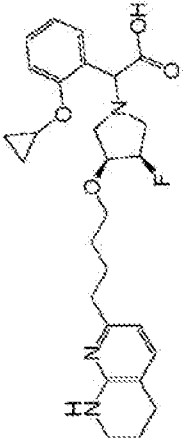
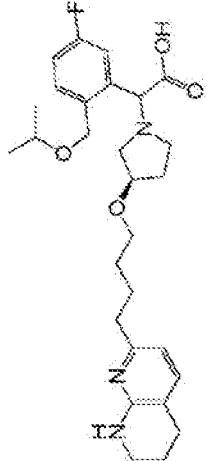
Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((S)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 27-E1 y 27-E2) 	Compuesto 27-E1 LC/MS ESI 450.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 4H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.60 - 3.25 (m, 8H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 - 1.55 (m, 9H), 1.00 - 0.90 (m, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 1H). SFC Quiral A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.45 min. Compuesto 27-E2 LC/MS ESI 450.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.60 - 3.05 (m, 8H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 - 1.55 (m, 9H), 1.00 - 0.92 (m, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 1H). SFC Quiral A (35% MeOH): ee 100%, Rt = 4.18 min.
Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (compuesto 28) 	Compuesto 28 LC/MS ESI 508.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.84-7.60 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.60-3.35 (m, 6H), 3.20-3.03 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.43-1.85 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 4H).
Ácido 2-(2-isobutoxifenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,9-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 29-E1 y 29-E2) 	Compuesto 29-E1 LC/MS ESI 482.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.32 (m, 7H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.57 (m, 4H), 2.18 - 1.57 (m, 9H), 1.10-1.02 (m, 6H). Compuesto 29-E2 LC/MS ESI 482.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 2H), 3.60 - 3.22 (m, 6H), 2.82 - 2.57 (m, 4H), 2.22 - 1.57 (m, 9H), 1.10 - 1.02 (m, 6H).

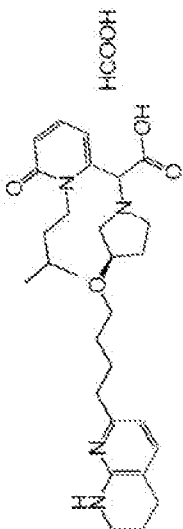
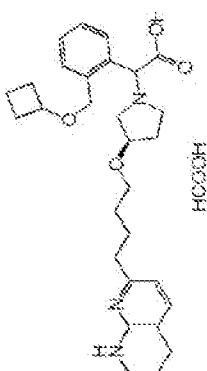
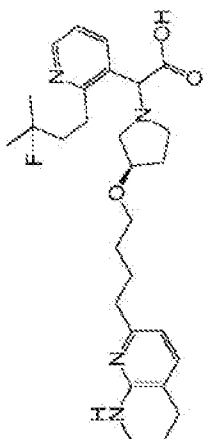
Ácido 2-(2-isopropoxipiridin-3-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 30-E1 y 30-E2) 	Compuesto 30-E1 LC/MS ESI 467.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.21-8.19 (m, 1H), 7.91-7.88(m, 1H), 7.12(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98(m, 1H), 6.34(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.45-5.41(m, 1H), 3.55-3.36 (m, 3H), 3.25-2.95(m, 3H), 2.70(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45-2.15(m, 2H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.69-1.59(m, 3H), 1.42-1.33(m, 13H).
Ácido 2-(2-ciclopropilpiridin-5-il)-2-((S)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 31-E1 y 31-E2)  HCOOH	Compuesto 31-E1 LC/MS ESI 464.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 7.71 - 7.29 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.60 - 3.05 (m, 8H), 2.83 - 2.65 (m, 4H), 2.38 - 2.05 (m, 3H), 1.96 - 1.48 (m, 8H), 1.15 - 0.90 (m, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 1H). Compuesto 31-E2 LC/MS ESI 464.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.58 - 3.05 (m, 8H), 2.81 - 2.62 (m, 4H), 2.45 - 1.78 (m, 8H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.15 - 0.90 (m, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 1H).
Ácido 2-(4-isopropilpiridin-5-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 32) 	Compuesto 32 LC/MS ESI 452.6 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.99-8.94 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.16-2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 5H), 2.41 - 2.03 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.52 - 1.24 (m, 12H).

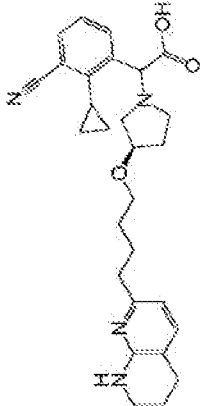
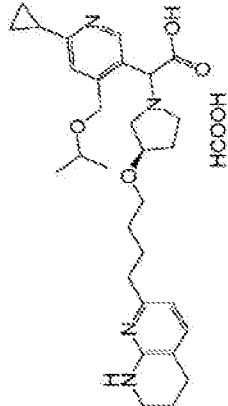
Ácido 2-(2-ciclobutoxi)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 33-E1 y 33-E2)		Compuesto 33-E1 LC/MS ESI 480.4 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.62 - 3.05 (m, 8H), 2.78 - 2.40 (m, 6H), 2.25 - 1.55 (m, 12H). SFC Quiral A (45% MeOH): ee 99%, RI = 1.82 min.
Ácido 2-(2-(pirolidin-1-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 34-E1 y 34-E2)		Compuesto 34-E1 LC/MS ESI 479.4 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 4H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 10H), 2.72 - 2.49 (m, 6H), 2.06 - 1.55 (m, 12H).
Ácido 2-(2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)metoxi)propil)pirolidin-1-il)acético (compuesto 35)		Compuesto 35 LC/MS ESI 450 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (brs, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.41-7.21 (m, 4H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 5H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.50 - 1.50 (m, 10H), 1.10-0.50 (m, 4H).

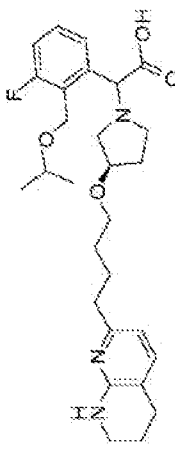
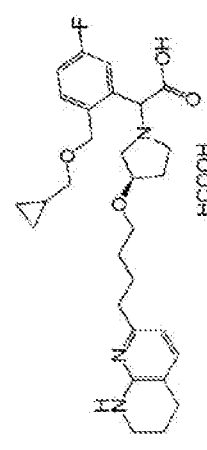
Ácido 2-((2-ciclopropilfenil)-2-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 36-E1 y 36-E2) 	Compuesto 36-E1 LC/MS ESI 468.3 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.70 - 7.07 (m, 5H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 2H), 4.30 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.36 (m, 6H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.00 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.36-2.18 (m, 1H), 1.98-1.63 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.16-0.87 (m, 3H), 0.58-0.54 (m, 1H). Compuesto 36-E2 LC/MS ESI 468.3 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.68 - 7.06 (m, 5H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.42 - 5.08 (m, 2H), 4.44 - 4.01 (m, 1H), 3.81 - 3.33 (m, 6H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.84 - 1.53 (m, 4H), 1.24 - 0.85 (m, 3H), 0.58-0.54 (m, 1H).
Ácido 2-((2-ciclopropil-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 37) 	Compuesto 37 LC/MS ESI 468.3 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 7.48-7.01 (m, 4H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.55-3.10 (m, 8H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.29-2.05 (m, 3H), 1.92-1.55 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 3H), 0.55-0.50 (m, 1H).
Ácido 2-((2-ciclopropil-6-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 38) 	Compuesto 38 LC/MS ESI 468.4 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.59-3.15 (m, 8H), 2.80-2.63 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 3H), 1.92-1.55 (m, 6H), 1.08-0.65 (m, 4H).

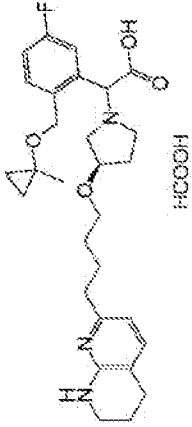
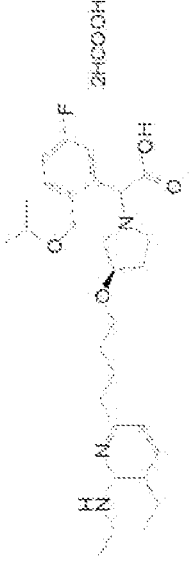
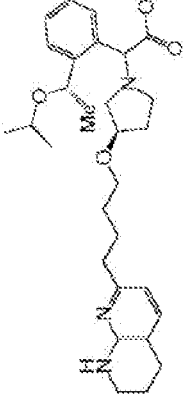
Acido 2-(2-(metoximetil)fenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftindin-2-iltutoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 39-E1 y 39-E2) 	Compuesto 39-E1 LC/MS ESI 454.2 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.49-3.36 (m, 8H), 2.14-2.13 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.13 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 5H). SFC Quiral A (40% MeOH): ee 100%, Rt = 2.64 min.
Acido 2-(2-(ciclopropilmetil)fenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftindin-2-iltutoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 40-E1 y 40-E2) 	Compuesto 40-E1 LC/MS ESI 464.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.45 (s, 1H), 7.66-7.30 (m, 5H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18-4.93 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 6H), 3.28-3.24 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 6H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.94-1.65 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H). Compuesto 40-E2 LC/MS ESI 464.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8.46 (s, 1H), 7.63-7.31 (m, 5H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 6H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.86-2.61 (m, 6H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.93-1.66 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.27-0.23 (m, 2H).
Acido 2-(2-(isopropilfenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftindin-2-iltutoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 41-E1 y 41-E2) 	Compuesto 41-E1 LC/MS ESI 452.2 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.49-3.36 (m, 6H), 3.32-3.03 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 6H). SFC Quiral F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.67 min. Compuesto 41-E2 LC/MS ESI 452.2 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 3H), 3.39 - 3.36 (m, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 3H), 2.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 6H). SFC Quiral F (45% MeOH): ee 96.7%, Rt = 8.03 min.

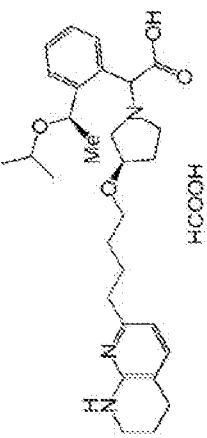
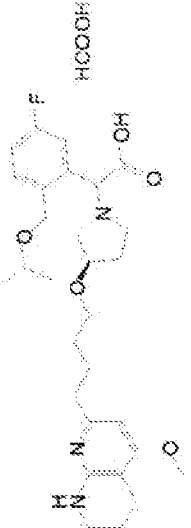
Ácido 2-(2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetil)piridin-3-il)-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 42) 	Compuesto 42 LC/MS ESI 491.6 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 1H), 3.39 - 3.13 (m, 5H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.43 - 2.19 (m, 5H), 2.05 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.14 - 0.98 (m, 1H), 0.94 - 0.63 (m, 4H), 0.31 - 0.27 (m, 2H), 0.22 - 0.16 (m, 2H).
Ácido 2-(2-ciclopropoxifenil)-2-((3R,4S)-3-fluoro-4-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 43-E1 y 43-E2) 	Compuesto 43-E1 LC/MS ESI 484.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 - 3.33 (m, 6H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 0.96 - 0.63 (m, 4H). Compuesto 43-E2 LC/MS ESI 484.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.65 - 3.33 (m, 6H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 0.96 - 0.63 (m, 4H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 44-E1 y 44-E2) 	Compuesto 44-E1 LC/MS ESI 500.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.83 - 3.23 (m, 9H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 2.29 - 1.55 (m, 8H), 1.35 - 1.20 (m, 6H). Compuesto 44-E2 LC/MS ESI 500.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.83 - 3.23 (m, 9H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 2.29 - 1.55 (m, 8H), 1.35 - 1.20 (m, 6H).

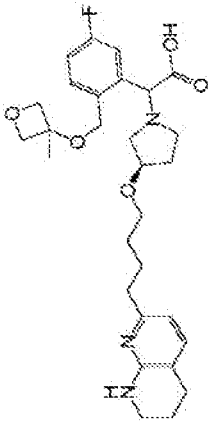
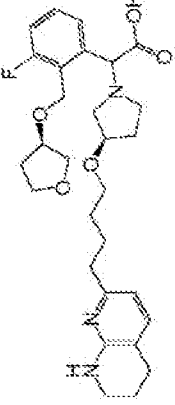
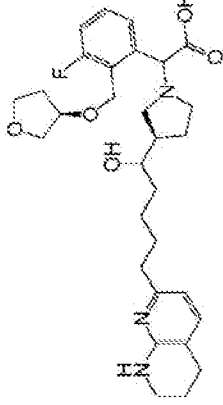
Ácido 2-(2,4-dicloropropilpirimidin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuesto 45) 	Compuesto 45 LC/MS ESI 492 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.60-8.57 (m, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.70-2.50 (m, 12H), 2.50-1.55 (m, 10H), 1.50-1.00 (m, 8H).
Ácido 2-(2-(ciclebutoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 46-E1 y 46-E2) 	Compuesto 46-E1 LC/MS ESI 494.3 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 6.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.63-3.33 (m, 7H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.24-1.50 (m, 14H). Compuesto 46-E2 LC/MS ESI 494.3 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 6.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80-4.45 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.58-3.15 (m, 8H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.24-1.50 (m, 14H).
Ácido 2-(2-(3-fluoro-3-metilbutil)piridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuesto 47) 	Compuesto 47 LC/MS ESI 436.9 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.43-8.42 (m, 1H), 8.31-8.08 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.44-6.41 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 3.24-2.90 (m, 6H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.25-1.52 (m, 10H), 1.48-1.35 (m, 6H).

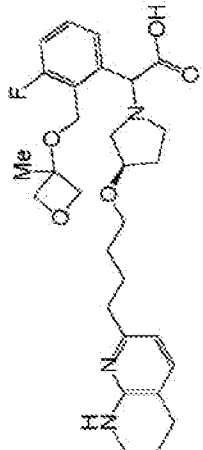
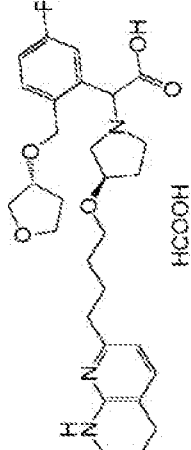
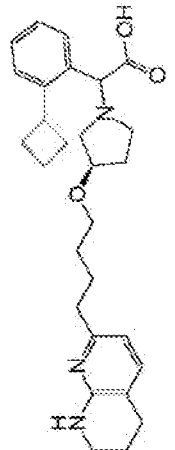
Ácido 2-((3-cloro-2-ciclopropilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2- il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 48) 	Compuesto 48 LC/MS ESI 475.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.90-5.73 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 7H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 4H), 2.27-1.67 (m, 6H), 1.26-0.68 (m, 4H).
Ácido 2-((1-isobencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro- 1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 49) 	Compuesto 49 LC/MS ESI 497 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6.41 (s, 2H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 3H), 3.70-2.50 (m, 12H), 2.50-1.55 (m, 11H), 0.86-0.94 (m, 6H).
Ácido 2-((6-ciclopropil-4-(isopropoximetil)piridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro- 1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 50-E1 y 50-E2) 	Compuesto 50-E1 LC/MS ESI 523.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 8H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.63 - 2.39 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 4H), 1.27 - 1.25 (m, 6H), 1.21 - 0.63 (m, 4H). Compuesto 50-E2 LC/MS ESI 523.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.57 - 8.49 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.60 - 3.32 (m, 7H), 3.24-3.10 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.67 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 4H), 1.27 - 1.25 (m, 6H), 1.21 - 0.63 (m, 4H).

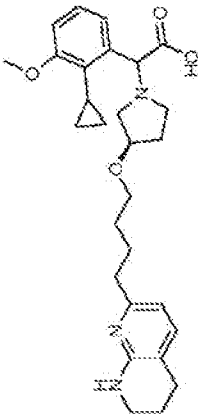
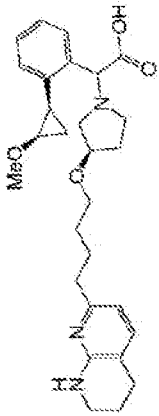
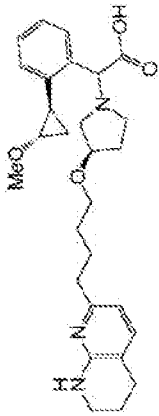
Ácido 2-(3-fluoro-2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafindin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuesto 51) 	Compuesto 51 LC/MS ESI 500 (M+H)⁺ 1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7.52(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 6.39-6.37(m, 1H), 4.84-4.76(m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.85-3.81(m, 1H), 3.49-3.40(m, 8H), 3.33-3.12(m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.90-1.58(m, 6H), 1.28-1.21(m, 6H).
Ácido 2-(2,4-diciclopropilimidin-5-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafindin-2-il)pentil)pirolidin-1-il)acético (compuesto 52) 	Compuesto 52 LC/MS ESI 490 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.36 (bs, 2H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 3.50-2.50 (m, 8H), 2.50-1.55 (m, 9H), 1.50-1.00 (m, 15H).
Ácido 2-(2-(2-(ciclopropilmetoximetil)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafindin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuestos diastereomeros 53-E1 y 53-E2) 	Compuesto 53-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.63-3.12 (m, 10H), 2.79-2.65 (m, 4H), 2.24-1.55 (m, 8H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H). Compuesto 53-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺ 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.85-4.52 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.60-3.12 (m, 10H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.29-1.55 (m, 8H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H).

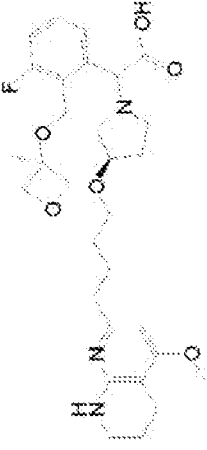
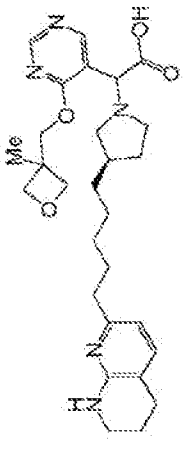
Ácido 2-(5-fluoro-2-((1-metilciclopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidín-2-il)butoxi)pirolidín-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 54-E1 y 54-E2)  HCOOH	Compuesto 54-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.51 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.66-3.59 (m, 8H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.18-1.62 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H). Compuesto 54-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.51 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 8H), 2.77-2.64 (m, 4H), 2.20-1.84 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.49-0.47 (m, 2H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-(isopropoximetil)fenil)-2-((3R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidín-2-il)butoxi)pirolidín-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 55-E1 y 55-E2)  2HCOOH	Compuesto 55-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 514 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.35 (s, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50-3.31 (m, 9H), 3.30-2.00 (m, 8H), 1.96-1.20 (m, 14H). Compuesto 55-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 514 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.87-4.35 (m, 3H), 3.80-3.31 (m, 5H), 3.30-2.25 (m, 8H), 2.15-1.20 (m, 16H).
Ácido 2-(2-((S)-1-isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidín-2-il)butoxi)pirolidín-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 56-E1 y 56-E2) 	Compuesto 56-E1 LC/MS ESI 498.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.58-3.31 (m, 4H), 2.95-2.49 (m, 8H), 2.14-1.81 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.41-1.02 (m, 9H), SFC Quiral F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.77 min. Compuesto 56-E2 LC/MS ESI 498.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.53-3.31 (m, 7H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.18-1.62 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 6H), SFC Quiral F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 5.60 min.

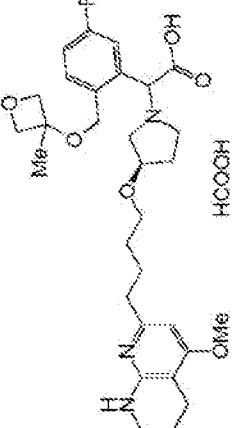
Ácido 2-(2-((R)-1-isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftindin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 57-E1 y 57-E2) 	Compuesto 57-E1 LC/MS ESI 436.4 (M+H)+ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 6.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.59-3.28 (m, 9H), 2.78 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 6H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 6H). Compuesto 57-E2 LC/MS ESI 436.4 (M+H)+ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 6.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.68-3.20 (m, 9H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 6H), 1.50-1.47 (m, 3H), 1.21-1.02 (m, 6H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-fluoro-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftindin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 58) 	Compuesto 58 LC/MS ESI 518 (M+H)+ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (bs, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.90-3.05 (m, 9H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.22-1.54 (m, 8H), 1.25-1.18 (m, 6H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-(isopropoximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftindin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 59) 	Compuesto 59 LC/MS ESI 530 (M+H)+ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (bs, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.55-3.02 (m, 8H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.20-1.54 (m, 8H), 1.28-1.20 (m, 6H).

Ácido 2-(5-fluoro-2-((3-metoxietan-3-iloximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidin-2-il)butox)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 60) 	Compuesto 60 LC/MS ESI 526.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.39 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 4H), 4.54-4.42 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.46-3.31 (m, 6H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.20-1.64 (m, 4H), 1.78-1.55 (m, 8H).
Ácido 2-(3-fluoro-2-((R)-tetrahydrofuran-3-iloximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidin-2-il)butox)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 61) 	Compuesto 61 LC/MS ESI 526.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.41 - 6.38 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.65 (m, 4H), 3.50 - 3.39 (m, 5H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 3H).
Ácido 2-(3-fluoro-2-((R)-tetrahydrofuran-3-iloximetil)fenil)-2-((3R)-3-(1-hidroxi-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 62) 	Compuesto 62 LC/MS ESI 542.4 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.98-3.50 (m, 5H), 3.44-3.31 (m, 6H), 3.15-2.84 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 4H), 2.20-1.75 (m, 5H), 1.60-1.22 (m, 8H).

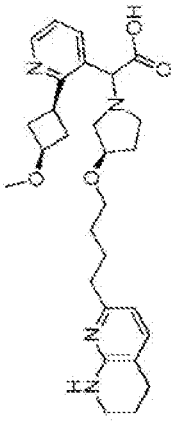
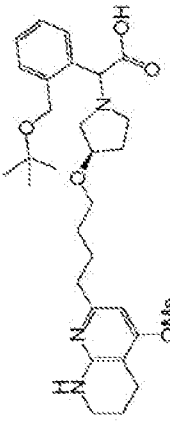
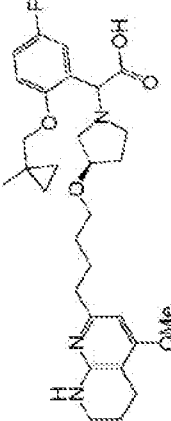
Ácido 2-(3-fluoro-2-((3-metiloctan-3-iloxi)metil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 63) 	Compuesto 63 LC/MS ESI 528.3 (M+H)+ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.57-7.45 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.41-6.37 (m, 1H), 4.94-4.71 (m, 4H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.74-3.02 (m, 6H), 2.72 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.20-1.84 (m, 4H), 1.78-1.51 (m, 7H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahidrofurán-3-iloxi)metil)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 64) 	Compuesto 64 LC/MS ESI 528.4 (M+H)+ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 6.43 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.98-3.22 (m, 12H), 2.62-2.72 (m, 4H), 2.30-2.04 (m, 4H), 1.98-1.58 (m, 6H).
Ácido 2-(2-ciclobutilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 65) 	Compuesto 65 LC/MS ESI 528.4 (M+H)+ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.27 (m, 4H), 6.59-6.55 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.68-3.05 (m, 8H), 2.81-2.70 (m, 4H), 2.44-1.58 (m, 14H).

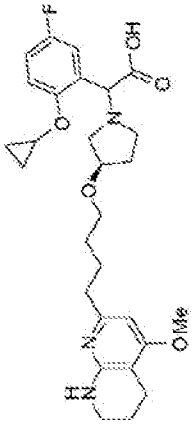
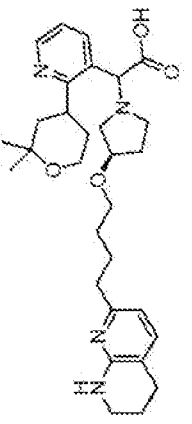
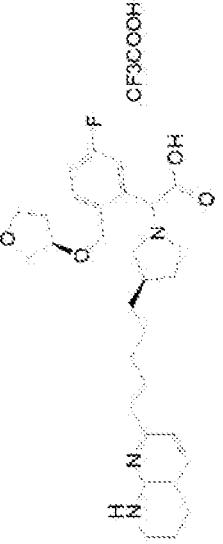
Ácido 2-(2-ciclopropil-3-metoxifenil)-2-[(3R)-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftilidin-2-il)butoxi]pirrolidin-1-il]acético (compuestos diastereoméricos 66-E1 y 66-E2) 	Compuesto 66-E1 LC/MS ESI 480 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.24 (m, 8H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.18-1.61 (m, 9H), 1.11-0.57 (m, 4H). Compuesto 66-E2 LC/MS ESI 480 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.24 (m, 8H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.22-1.51 (m, 9H), 1.15-0.60 (m, 4H).
Ácido 2-(2-(cis-2-metoxiciclopropil)fenil)-2-[(R)-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftilidin-2-il)butoxi]pirrolidin-1-il]acético (compuestos diastereoméricos 67-E1 y 67-E2) 	Compuesto 67-E1 LC/MS ESI 480.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 9H), 3.27 - 3.24 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.37 (m, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.47 (m, 4H), 1.42 - 0.84 (m, 2H), K Quiral: (45% MeOH); ee 98.4%, Rt = 2.78min. Compuesto 67-E2 LC/MS ESI 480.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.26 (m, 4H), 6.51-6.48 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.72 - 3.34 (m, 12H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.96-1.52 (m, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), K Quiral: (45% MeOH); ee 38%, Rt = 5.26min.
Ácido 3-(2-(trans-2-metoxiciclopropil)fenil)-2-[(R)-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftilidin-2-il)butoxi]pirrolidin-1-il]acético (compuestos diastereoméricos 68-E1 y 68-E2) 	Compuesto 68-E1 LC/MS ESI 480.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.58 - 7.58 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 9H), 3.27 - 3.24 (m, 3H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.37 (m, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.47 (m, 4H), 1.42 - 0.84 (m, 2H), K Quiral: (45% MeOH); ee 98.4%, Rt = 2.72min. Compuesto 68-E2 LC/MS ESI 480.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.65-3.02 (m, 12H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.39 (m, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.49 (m, 4H), 1.38 - 1.05 (m, 2H), K Quiral: (45% MeOH); ee 38%, Rt = 5.22min.

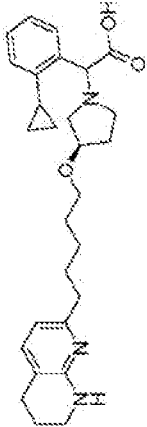
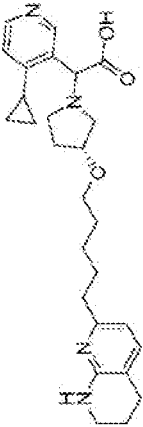
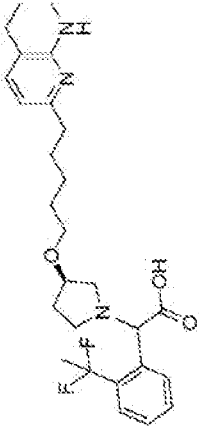
Ácido 2-(3-fluoro-2-((3-metoxetán-3-iloximetil)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirolidin-1-il)acético (compuesto 69) 	Compuesto 69 LC/MS ESI 558(M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.60 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.90-4.71 (m, 7H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.22-2.95 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.20-1.56 (m, 11H).
Ácido 2-(4-((3-metioxetán-3-il)metoxi)primidin-5-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirolidin-1-il)acético (compuesto 70) 	Compuesto 70 LC/MS ESI 510.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.74-8.69 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 6H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.42-1.22 (m, 9H).
Ácido 2-(4-ciclopropoxiprimidin-5-il)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirolidin-1-il)acético (compuesto 71) 	Compuesto 71 LC/MS ESI 466.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 3H), 3.18-2.90 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.62-1.24 (m, 10H), 0.94-0.80 (m, 4H).

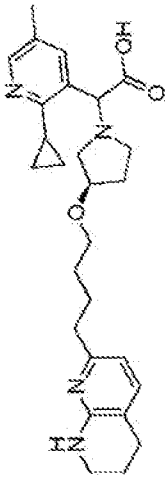
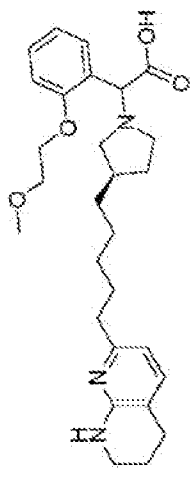
Ácido 2-(2-(ciclopropoxifenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 72-E1 y 72-E2) 	Compuesto 72-E1 LC/MS ESI 496.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 4H), 3.22-2.94 (m, 3H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.03-1.57 (m, 8H), 0.73-0.62 (m, 3H). Compuesto 72-E2 LC/MS ESI 496.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 5H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.12-1.51 (m, 8H), 0.81-0.64 (m, 4H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((3-metoxietan-3-iloxi)metilfenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 73-E1 y 73-E2) 	Compuesto 73-E1 LC/MS ESI 558.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (br, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 4H), 2.21-2.15 (m, 3H), 1.92-1.62 (m, 9H). Compuesto 73-E2 LC/MS ESI 558.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (br, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.02-5.00 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 3H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.19 (m, 6H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 9H).
Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-((tetrahydrofuran-3-ilfenil)acético (Compuesto 74) 	Compuesto 74: LC/MS ESI 460.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.63 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.30-2.99 (m, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H).

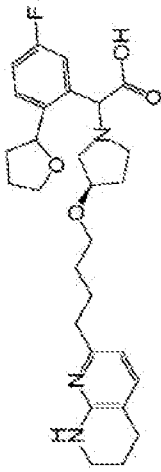
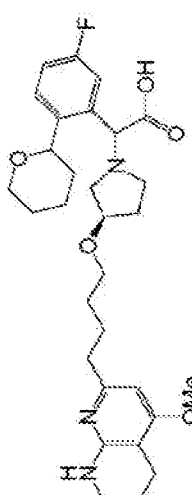
Ácido 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)-2-(2-tetrahidro-2H-piran-3-il)fenil)acético (compuesto 75) 	Compuesto 75: LC/MS ESI 494.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.17 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.66 - 3.35 (m, 8H), 3.10 (m, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.21 - 2.01 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.59 (m, 7H).
Ácido 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 76) 	Compuesto 76: LC/MS ESI 501.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.62 - 8.58 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 4H), 3.28 - 2.61 (m, 12H), 2.17 - 1.62 (m, 8H).
Ácido 2-(2-(trans-3-metoxiciclobutil)piridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 77) 	Compuesto 77: LC/MS ESI 495.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 6H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.17 - 1.64 (m, 8H).

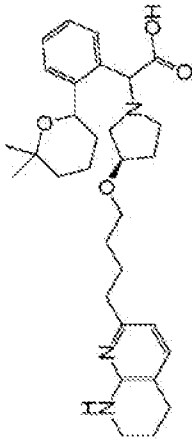
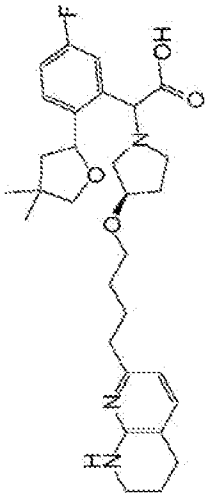
Ácido 2-((2-(3-(3-metoxycyclobutyl)piridin-2-yl)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuesto 78) 	Compuesto 78 LC/MS ESI 495.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.58-8.56 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 17.9, 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 1H), 3.71-3.40 (m, 6H), 3.30-3.00 (m, 8H), 2.78-2.59 (m, 8H), 2.51-1.60 (m, 10H).
Ácido 2-((2-(tert-butoximetil)fenil)-2-(R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 79-E1 y 79-E2) 	Compuesto 79-E1 LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.42 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 6H), 1.29 (s, 9H). Compuesto 79-E2 LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.42 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.96-1.62 (m, 6H), 1.33 (s, 9H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((1-metilcyclopropil)metoxi)fenil)-2-(R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 80-E1 y 80-E2) 	Compuesto 80-E1 LC/MS ESI 542.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.37-7.34 (m, 1H), 7.15-6.93 (m, 2H), 6.31-6.21 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.24-3.96 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 5H), 3.56-3.36 (m, 3H), 3.35-3.17 (m, 4H), 3.08-2.88 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.93-1.48 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 0.79-0.32 (m, 4H). Compuesto 80-E2 LC/MS ESI 542.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.35-7.33 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.98-3.81 (m, 5H), 3.59-3.31 (m, 8H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.40-2.06 (m, 2H), 1.98-1.52 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 0.55-0.38 (m, 4H).

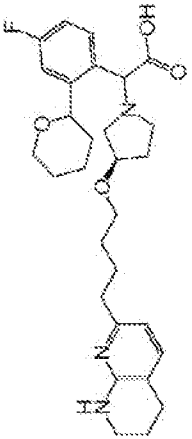
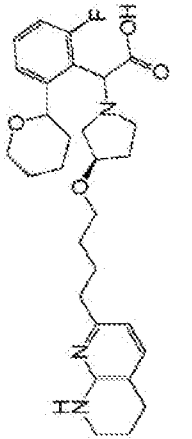
Ácido 2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 81) 	Compuesto 81 LC/MS ESI 514 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 4H).
Ácido 2-(2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético diastereoméricos 82-E1 y 82-E2) 	Compuesto 82-E1 LC/MS ESI 523.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 4H), 3.31 - 2.99 (m, 4H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.11 - 1.62 (m, 12H), 1.40-1.38 (m, 3H), 1.26 (s, 3H). Compuesto 82-E2 LC/MS ESI 523.3 (M+H)⁺ ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.37 (m, 4H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.08 - 1.59 (m, 12H), 1.39-1.36 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((oxetan-3-iloxi)metil)fenil)-2-((R)-3-((S)-1-fluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)piridil)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 83) 	Compuesto 83 LC/MS ESI 526(M+H)⁺ ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.36-6.33 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.10-3.39 (m, 8H), 3.22-2.98 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.52-2.02 (m, 6H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.71-1.24 (m, 10H).

Ácido 2-(2-ciclopropiltienil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2- il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 84)		Compuesto 84 LCMS ESI 464.2 (M+H) ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.36 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.20 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 10H), 3.28 - 3.01 (m, 6H), 2.75 - 2.63 (m, 4H), 2.60 - 2.48 (m, 4H), 2.30 - 2.01 (m, 5H), 1.93 - 1.83 (m, 4H), 1.74 - 1.53 (m, 8H), 1.53 - 1.36 (m, 4H), 1.08 - 0.92 (m, 6H), 0.65 - 0.54 (m, 2H).
Ácido 2-(4-ciclopropiltienil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2- il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 85)		Compuesto 85 LCMS ESI 484.9 (M+H) ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.74 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.55 (d, J = 47.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 2.84 - 2.37 (m, 6H), 2.15 - 1.39 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.72 - 1.42 (m, 5H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 1.01 - 0.89 (m, 1H), 0.69 - 0.57 (m, 1H).
Ácido 2-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2- il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 86-E1 y 86-E2)		Compuesto 86-E1 LCMS ESI 468.2 (M+H) ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.04 (s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.53 (m, 4H), 1.44 (m, 2H). Compuesto 86-E2 LCMS ESI 488.2 (M+H) ⁺ ¹ H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.09 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.06 (s, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 2H).

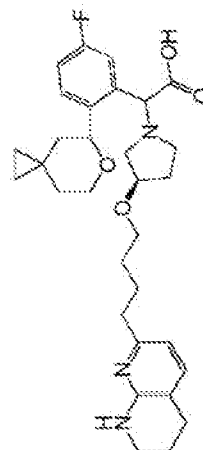
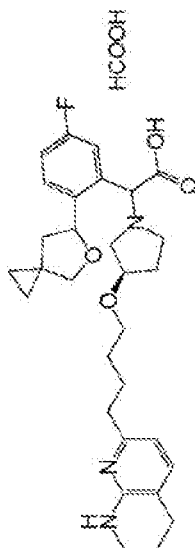
Ácido nafindin-2-<i>il</i>)butoxi]pirrolidin-1-<i>il</i>)acético (Compuesto 87) 	Compuesto 87: LC/MS ESI 466.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.19-2.88 (m, 3H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 1H).
Ácido nafindin-2-<i>il</i>)pentil]pirrolidin-1-<i>il</i>)acético (compuesto 88) 	Compuesto 88 LC/MS A: 95% de pureza, UV=214 nm, Rt = 1.406 min, ESI 500.7(M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.32 (td, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.21-7.03 (m, 3H), 6.36 (dd, J = 7.3, 4.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.81 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 2.45-2.16 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.40 (m, 6H).
Ácido nafindin-2-((2-(2-metoxietoxi)fenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafindin-2-<i>il</i>)pentil]pirrolidin-1-<i>il</i>)acético (Compuesto 89) 	Compuesto 89: LC/MS ESI 482.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.19-3.96 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.23-2.92 (m, 2H), 2.81 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.57-1.29 (m, 6H).

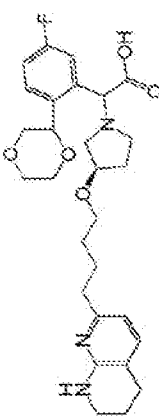
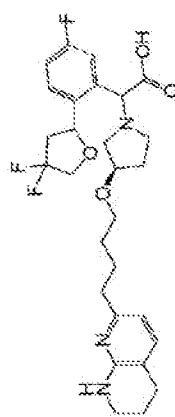
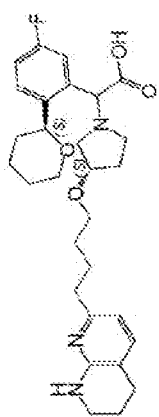
Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-nafiridin-2-yl)butoxipirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 90-E1 y 90-E2) 	Compuesto 90-E1 (mezcla de 2 isómeros) LC/MS ESI 498.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.07 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.14 - 2.88 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 5H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H). Compuesto 90-E2 (mezcla de 2 isómeros) LC/MS ESI 498.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.07 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.14 - 2.88 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 5H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-nafiridin-2-yl)butoxipirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 91-A-E1, 91-A-E2, 91-B-E1 y 91-B-E2) 	Compuesto 91-A-E1 LC/MS A: 99% de pureza. UV=214 nm. Rt = 1.64 min. ESI 542.7 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.74-2.53 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.74 (m, 10H). Compuesto 91-B-E1 LC/MS A: 100% de pureza. UV=214 nm. Rt = 1.62 min. ESI 542.7 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.52 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 3H), 4.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.88 - 1.60 (m, 11H). Compuesto 91-B-E2 LC/MS A: 95% de pureza. UV=214 nm. Rt = 1.66 min. ESI 542.7 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 13.9, 10.6 Hz, 3H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.19 - 1.56 (m, 16H).

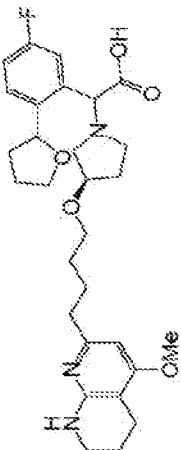
Ácido 2-(2-(6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 103-E1 y 103-E2) 	Compuesto 103-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 1H), 3.51-2.91 (m, 7H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.18-1.48 (m, 14H), 1.31-1.29 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H). Compuesto 103-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 522 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37-6.36 (m, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.51-3.31 (m, 4H), 3.29-2.81 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.18-1.48 (m, 14H), 1.34-1.31 (m, 6H).
Ácido 2-(2-(4,4-dimetiltetrahydrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 104-E1 y 104-E2) 	Compuesto 104-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 526 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.48-7.45 (dd, J = 2.8 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). SFC Quiral E (45% MeOH); ee 100%, Rt = 3.86 min. Compuesto 104-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 526 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61-7.58 (m, 1H), 7.47-7.44 (dd, J = 2.8 Hz, J = 10.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.15-4.15 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.47-3.31 (m, 5H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). SFC Quiral E (45% MeOH); ee 98%, Rt = 4.89 min.

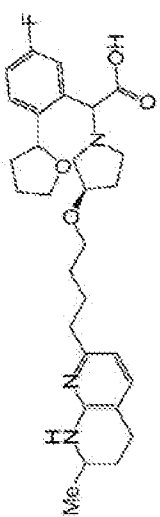
Ácido 2-(4-fluoro-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,9-naftidín-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 105-E1 y 105-E2)		Compuesto 105-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.80-7.70 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 4.87-4.65 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 5H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.78-1.55 (m, 8H). Compuesto 105-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.75-7.60 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.17-7.00 (m, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 5.25-4.94 (m, 1H), 4.81-4.58 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.80-3.36 (m, 7H), 3.25-2.95 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.98-1.54 (m, 7H).
Ácido 2-(2-fluoro-6-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,9-naftidín-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 106-E1 y 106-E2)		Compuesto 106-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.24-2.82 (m, 3H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.72-1.52 (m, 8H). Compuesto 106-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.24-2.82 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 8H).

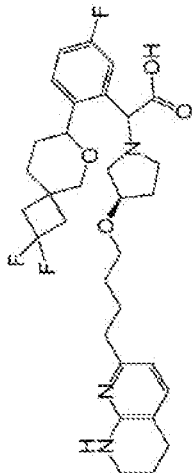
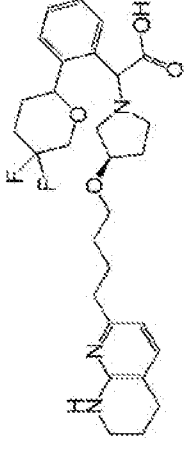
Ácido tetrahidro-1,8-naftindin-2-il(butoxi)pirrolidin-1-il)acético diastereoméricos 107-E1 y 107-E2) 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)fenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-(compuestos	Compuesto 107-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 524 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (bs, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 6H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.72-2.51 (m, 4H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.61-1.59 (m, 6H), 0.60-0.48 (m, 4H). SFC Quiral E (45% MeOH): ee 100%, Rt = 4.74 min. Compuesto 107-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 524 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.53 (bs, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.71-3.31 (m, 7H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.82-2.61 (m, 4H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.81-1.59 (m, 6H), 0.70-0.58 (m, 4H). SFC Quiral E (45% MeOH): ee 100%, Rt = 6.51 min.
Ácido tetrahidro-1,8-naftindin-2-il(butoxi)pirrolidin-1-il)acético diastereoméricos 108-E1 y 108-E2) 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-5-il)fenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-(compuestos	Compuesto 108-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 538.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.40 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30-1.85 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.80-0.60 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.39-0.20 (m, 3H). SFC Quiral H (40% EtOH): ee 100%, Rt = 2.10 min. Compuesto 108-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 538.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.43 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.20-6.90 (m, 2H), 6.40-6.20 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.58-3.22 (m, 6H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.80-0.60 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.39-0.20 (m, 3H). SFC Quiral H (40% EtOH): ee 100%, Rt = 2.51 min.

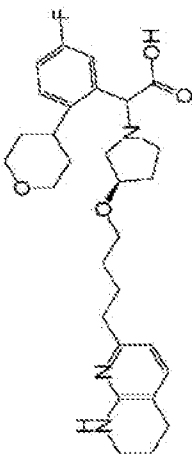


Ácido 2-(2-(1,4-dioxan-2-il)-5-fluorofenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 109-E1 y 109-E2) 	Compuesto 109-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 514 (M+H)⁺ + ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.61-7.59 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 6H), 3.20-2.98 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 6H). Compuesto 109-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 514 (M+H)⁺ + ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.30-4.96 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 6H), 3.52-3.31 (m, 6H), 3.20-2.98 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 6H).
Ácido 2-(2-(4,4-difluorotetrahydrofuran-2-il)-5-fluorofenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 110-E1 y 110-E2) 	Compuesto 110-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 534.2 (M+H)⁺ + ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.80-7.60 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 4.04-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.25-2.95 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.65-2.30 (m, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H). SFC Quiral F (30% MeOH): ee 100%, Rt = 4.18 min. Compuesto 110-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI: 534.2 (M+H)⁺ + ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.75-7.68 (m, 1H), 7.65-7.40 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.70-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.40-4.10 (m, 2H), 4.05-3.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.30-2.80 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H). SFC Quiral F (30% MeOH): ee 100%, Rt = 5.04 min.
Ácido 2-(5-fluoro-2-(S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-(S)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-nafiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 111-E1 y 111-E2) 	Compuesto 111-E1 LC/MS ESI: 512.3 (M+H)⁺ + ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 6H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 4H), 2.18-1.62 (m, 14H). Compuesto 111-E2 LC/MS ESI: 512.3 (M+H)⁺ + ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 1H), 6.00 (br, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.55-3.31 (m, 8H), 2.84-2.65 (m, 5H), 2.16-1.62 (m, 14H).

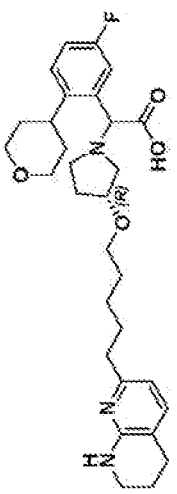
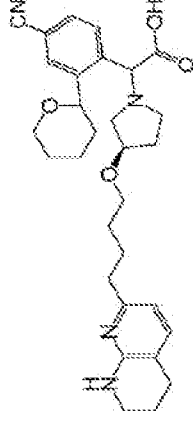
Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (estereoisómero A de THF, compuestos diastereoméricos 112-A-E1 y 112-A-E2) 	Compuesto 112-A-E1 LC/MS ESI 528.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.56-3.31 (m, 6H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.08-1.62 (m, 12H). Compuesto 112-A-E2 LC/MS ESI 528.2 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 4H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.56-3.31 (m, 4H), 3.19-3.01 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.92-1.62 (m, 7H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-2-yl)fenil)-2-((S)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 113-E1 y 113-E2) 	Compuesto 113-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.58-3.33 (m, 6H), 3.15 (s, 1H), 2.81-2.67 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.03-1.58 (m, 13H). Compuesto 113-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58-3.33 (m, 6H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.03-1.58 (m, 13H).

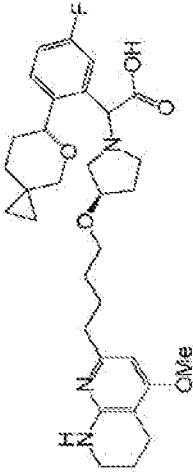
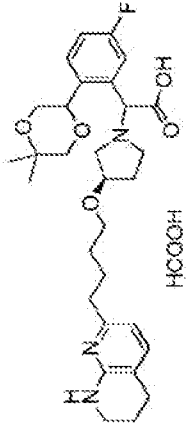
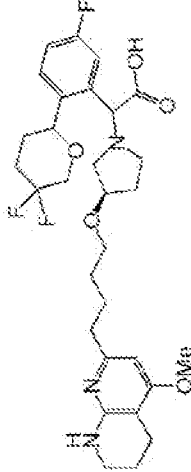
Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(7-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftidin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (estereoisómero A de THF-Me estereoisómeros A y B, compuestos diastereoméricos 114-A-E1, 114-A-E2, 114-B-E1 y 114-B-E2)		Compuesto 114-A-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H) +, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.49 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.03- 2.82 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 3H). Compuesto 114-A-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H) +, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23-5.21 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.13- 3.03 (m, 3H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.07-1.82 (m, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 3H). Compuesto 114-B-E1 LC/MS ESI 512.3 (M+H) +, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.49 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.03- 2.82 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 3H). Compuesto 114-B-E2 LC/MS ESI 512.3 (M+H) +, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23-5.21 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.13- 3.03 (m, 3H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.07-1.82 (m, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 3H).
--	---	---

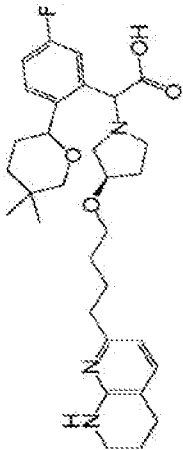
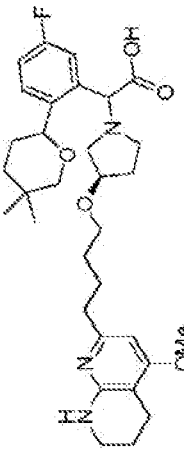
Ácido 2-(2-(2,2-difluoro-6-oxaspiro[3,5]nonan-7-yl)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 115-A-E1, 115-A-E2, 115-B-E1 y 115-B-E2)		Compuesto 115-A-E1 LC/MS ESI 588.3 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60-7.55 (m, 1H), 7.50-7.20 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.35-3.18 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 7H), 1.83-1.55 (m, 5H). Compuesto 115-A-E2 LC/MS ESI 588.3 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.68-2.40 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.98-1.58 (m, 10H). Compuesto 115-B-E1 LC/MS ESI 589 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.58-7.48 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91-4.77 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 6H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.72-2.41 (m, 6H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.20-1.60 (m, 12H). Compuesto 115-B-E2 LC/MS ESI 589 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 4H), 3.31-2.98 (m, 2H), 2.76-2.50 (m, 6H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.20-1.60 (m, 14H).
Ácido 2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-gran-2-yl)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acético (compuestos diastereoméricos 116-E1 y 116-E2)		Compuesto 116-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 530.2 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.70-7.55 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.60-3.25 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.35-1.40 (m, 13H). SFC Quiral F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 1.89 min. Compuesto 116-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) LC/MS ESI 530.2 (M+H)⁺, 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.70-7.55 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05-4.82 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35-1.40 (m, 13H). SFC Quiral F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 4.45 min.

Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilfenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetico (compuestos diastereoméricos 117-E1 y 117-E2) 	Compuesto 117-E1: (ESI 512.63 (M+H)⁺), ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 5H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.67 - 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 6H). Compuesto 117-E2: (ESI 512.63 (M+H)⁺), ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.78 - 1.59 (m, 6H).
Ácido 2-(5-fluoro-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-2-ilfenil)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acetico (compuestos diastereoméricos 118-E1 y 118-E2) 	Compuesto 118-E1: (ESI 526.65 (M+H)⁺), ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 2H), 4.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.13 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.43 (m, 2H). Compuesto 118-E2: (ESI 526.65 (M+H)⁺), ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.70 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.74 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 5H), 1.48 - 1.35 (m, 1H).

Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahidrofurán-2-ilfenil)-2-((R)-3-(5,5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)pentiloxipirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 119-A-E1, 119-A-E2, 119-B-E1 y 119-B-E2)		Compuesto 119-A-E1: (ESI 512.63 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 5H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.44 (m, 2H).	Compuesto 119-A-E2: (ESI 512.63 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.55 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.78-1.55 (m, 5H), 1.48-1.40 (m, 1H).	Compuesto 119-B-E1: (ESI 512.63 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).	Compuesto 119-B-E2: (ESI 512.63 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.51 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.44 (m, 1H).
--	---	---	--	--	--

Ácido 2-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-2-((R)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 120-E1 y 120-E2) 	Compuesto 120-E1: (ESI 526.65 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): 6.7-4.4 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.44 (m, 2H). Compuesto 120-E2: (ESI 526.65 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): 6.7-5.1 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.57 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H).
Ácido (2S)-2-(4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butiloxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 121-E1 y 121-E2) 	Compuesto 121-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) (ESI 519.2 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): 6.7-8.9 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 2H), 7.76-7.58 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 5H), 3.30-2.88 (m, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.21-1.54 (m, 15H). Compuesto 121-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros) (ESI 519.2 (M+H)⁺). ¹H RMN (500 MHz, MeOD): 6.7-8.4 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 58.4 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.57-3.34 (m, 5H), 3.30-2.84 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.21-1.51 (m, 15H).
Ácido (S)-2-(3-fluoro-2-(S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butiloxi)pirrolidin-1-il)acético (122-E1) 	Compuesto 122-E1: LC/MS ESI 512.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 6.8-1.8 (s, 1H), 6.7-6.7-3.3 (m, 2H), 6.7-3.7-1.0 (m, 2H), 6.5-5.9 (s, 1H), 6.6-2.5 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.4-5.6 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.4-5.3 (s, 1H), 6.3-5.3-3.9 (m, 1H), 6.3-5.1 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.3-4.4 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.3-3.0 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.3-2.2 (t, J = 6 Hz, 2H), 6.2-9.5 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H), 6.2-5.9-2.80 (m, 2H), 6.2-6.0 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.2-5.3-2.55 (m, 1H), 6.2-4.3 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.1-9.0-1.98 (m, 2H), 6.1-4.7-1.92 (m, 12H).

Ácido 2-(5-fluoro-2-(5-oxaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 129-E1 y 129-E2) 	Compuesto 129-E1: LC/MS ESI 568 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.63-7.48 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92-4.85 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.32 (m, 3H), 3.30-2.85 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.21-1.60 (m, 12H), 0.60-0.30 (m, 4H). SFC Quiral C (20% EtOH): ee 100%, Rt = 1.35 min. Compuesto 129-E2: LC/MS ESI 568 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.98-2.55 (m, 5H), 2.52-2.41 (m, 4H), 2.20-1.40 (m, 12H), 0.44-0.20 (m, 4H). SFC Quiral C (20% EtOH): ee 100%, Rt = 2.02 min.
Ácido 2-(2-(5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 125) 	Compuesto 125 (mezcla de 4 estereoisómeros): LC/MS ESI 542 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 1H), 3.81-3.38 (m, 10H), 3.32-3.16 (m, 1H), 2.82-2.61 (m, 4H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.98-1.55 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 3H).
Ácido 2-(2-(5,5-difluorotetrahidro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftidín-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 126-E1 y 126-E2) 	Compuesto 126-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros): LC/MS ESI 578 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.60-7.49 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02-3.79 (m, 5H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.30-2.75 (m, 6H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.35-1.55 (m, 12H). SFC Quiral A (35% IPA): ee 100%, Rt = 4.39 min. Compuesto 126-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros): LC/MS ESI 578 (M+H)+. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.62-7.49 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.02-3.78 (m, 5H), 3.57-3.35 (m, 4H), 3.27-2.83 (m, 6H), 2.79-2.52 (m, 4H), 2.38-1.52 (m, 12H). SFC Quiral A (35% IPA): ee 100%, Rt = 5.12 min.

Ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)-2-(R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos) diastereoméricos 127-E1, 127-E2 y 127-E3 	Compuesto 127-E1 LCMS ESI 540 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.41-6.39 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 8H), 3.16-3.14 (m, 1H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.11-1.50 (m, 12H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). SFC Quiral H (45% IPA): ee 100%, Rt = 2.35 min. Compuesto 127-E2 LCMS ESI 540 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.41-6.39 (m, 1H), 4.92-4.70 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 8H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.01-1.55 (m, 10H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). SFC Quiral H (45% IPA): ee 100%, Rt = 3.66 min. Compuesto 127-E3 (mezcla de 2 estereoisómeros) LCMS ESI 540 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.41-7.17 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 8H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.11-1.50 (m, 12H), 1.20-1.18 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 3H).
Ácido 2-(2-(5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)-5-fluorofenil)-2-(R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftalidin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos) diastereoméricos 128-E1, 128-E2 y 128-E3 	Compuesto 128-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros) LCMS ESI 570 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.32 - 6.30 (m, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 6H), 3.32 - 2.91 (m, 4H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.20 - 1.55 (m, 12H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H). Compuesto 128-E2 LCMS ESI 570 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.36 (m, 7H), 3.28 - 2.94 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.19 - 1.53 (m, 12H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). Compuesto 128-E3 LCMS ESI 570 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 - 3.38 (m, 5H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.02 - 2.52 (m, 8H), 2.21 - 1.52 (m, 12H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

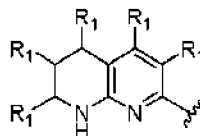
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



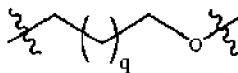
donde:

5 A es

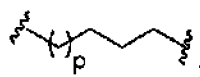


, donde todas las instancias de R₁ son H;

B se selecciona del grupo que consiste en:

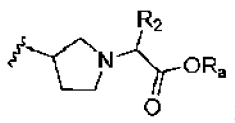


10 , y

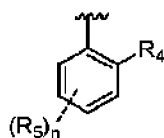


q es 0, 1, 2 o 3; y p es 2;

C es



15 R₂ es



, y n en R₂ es 0 o 1;

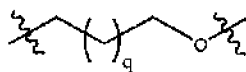
R₄ es heterocicloalquilo;

R₅ es F;

20 R_a es H; y

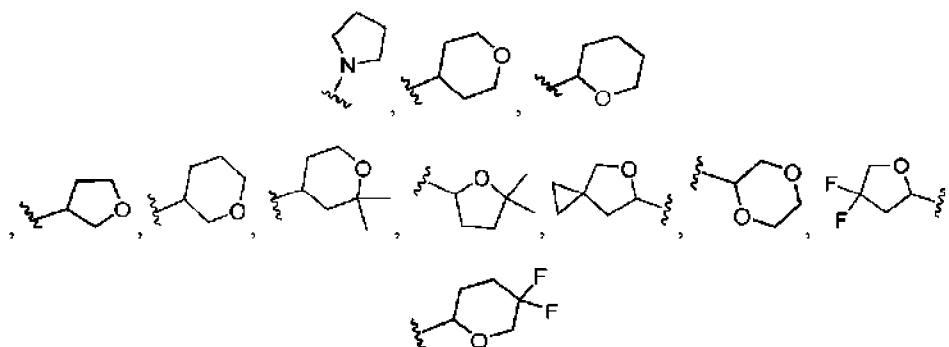
la configuración absoluta en cualquier estereocentro es R, S o una mezcla de ellos;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde B es

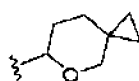


25 3. El compuesto de la reivindicación 2, donde q es 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R₄ se selecciona de

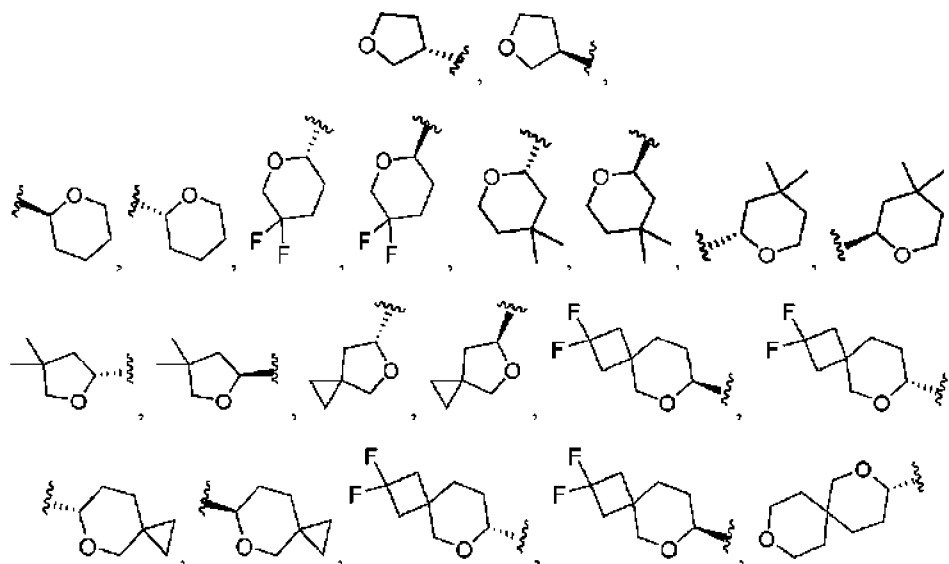


, y



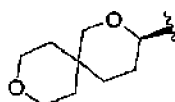
5

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde R_4 se selecciona de



10

, y



6. El compuesto de la reivindicación 3, donde n en R_2 es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R_4 es

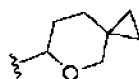


15

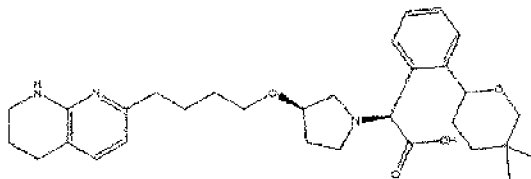
8. El compuesto de la reivindicación 6, donde R_4 es



9. El compuesto de la reivindicación 6, donde R_4 es

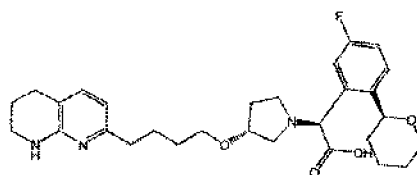


10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



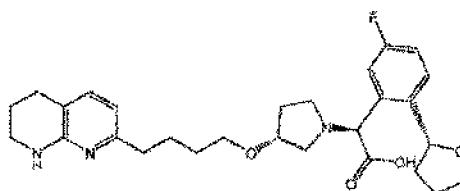
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



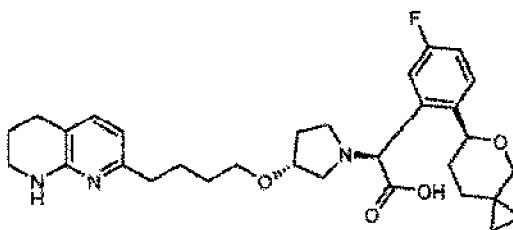
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



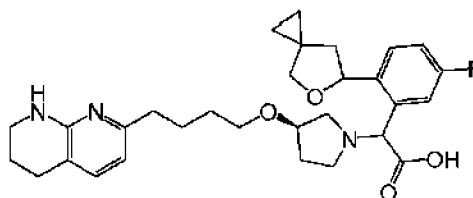
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



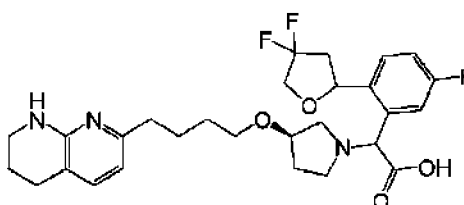
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



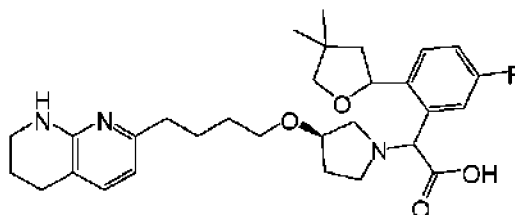
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



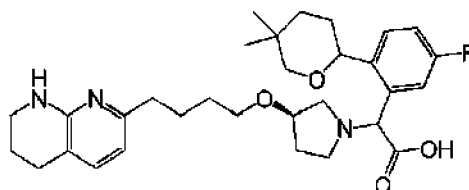
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



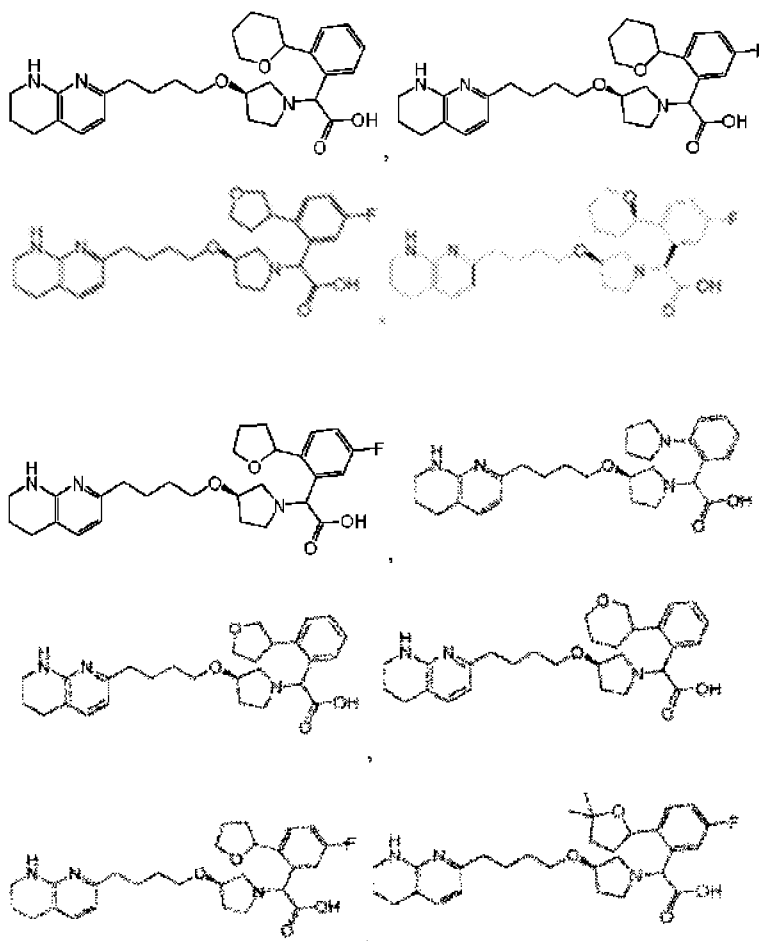
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

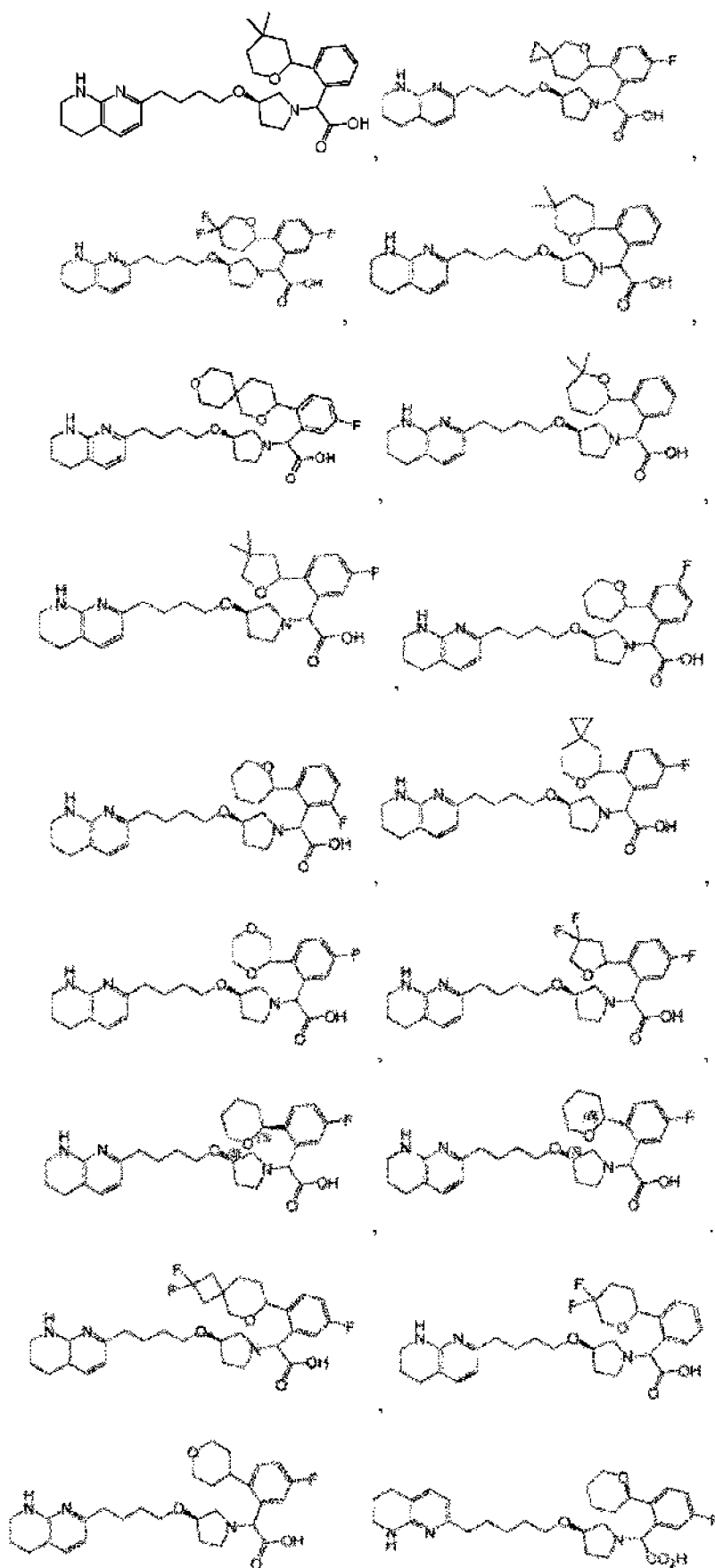
5 17. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula

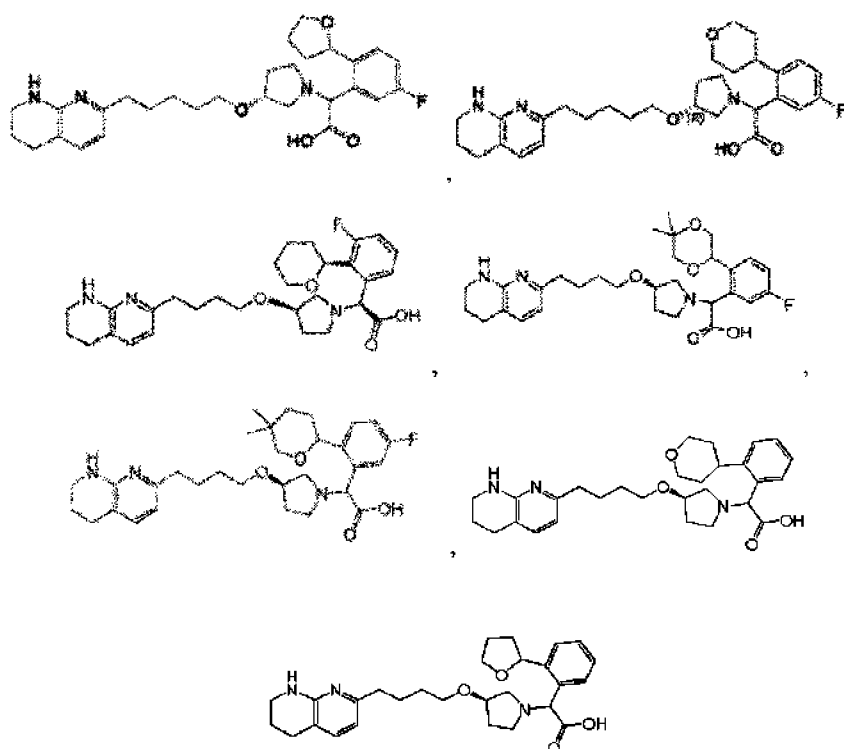


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula seleccionada entre:







, y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica formulada para la administración oral de un inhibidor de la integrina $\alpha\beta6$, comprendiendo la composición el compuesto inhibidor de la integrina $\alpha\beta6$ de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como compuesto activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable formulado para la administración terapéutica oral del compuesto inhibidor de la integrina $\alpha\beta6$.

20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para uso en un método de tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por asbestos, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica o fibrosis cardíaca.