



(21) BR 112019017929-1 A2



(22) Data do Depósito: 27/02/2018

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(43) Data da Publicação Nacional: 19/05/2020

(54) Título: INIBIDORES DE INTEGRINA (ALFA-V)(BETA-6)

(51) Int. Cl.: C07D 401/12; C07D 471/04.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2017 US 62/464,693.

(71) Depositante(es): MORPHIC THERAPEUTIC, INC..

(72) Inventor(es): MARK BREWER; MATTHEW GREGORY BURSAVICH; ALEKSEY LGOREVICH GERASYUTO; KRISTOPHER NEIL HAHN; BRYCE ALDEN HARRISON; KYLE DAVID KONZE; FU-YANG LIN; BLAISE SCOTT LIPPA; ALEXEY ALEXANDROVICH LUGOVSKOY; BRUCE NELSEN ROGERS; MATS AKE SVENSSON; DAWN MARIE TROAST.

(86) Pedido PCT: PCT US2018019838 de 27/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/160521 de 07/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 28/08/2019

(57) Resumo: Trata-se de inibidores de moléculas pequenas de integrina $\alpha\text{v}\beta 6$ e métodos para usá-los no tratamento de várias doenças e afecções.

Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀
3	A	43	B	72	C
4	B	44-E1	C	73	C
5	B	44-E2	C	74	C
6	C	45-E1	B	75	C
7-E2	C	45-E2	C	77	B
8-E1	B	46-E1	C	78	B
9	C	46-E2	C	79	C
10-E1	B	47	C	80	C
10-E2	C	48-E1	B	82	C
11-E1	A	50-E1	C	83	C
11-E2	C	50-E2	C	85	C
12-E1	B	51-E1	C	86	C
12-E2	C	51-E2	C	86	C
13-E1	B	52	B	90	C
13-E2	A	53-E2	C	91	B
14	A	54-E1	B	92	C
15	A	54-E2	B	93	C
16	B	55-E1	C	94	B
17	B	55-E1	C	95	B
18	B	56-E2	B	97	C
19	B	57	C	99	C
20	B	60	C	101	C
21	B	61	B	102	B
22	A	62-E1	B	103	C
23-E1	C	62-E2	B	107	C
23-E2	C	63	C	110	C
24-E1	B	64	C	111	B
24-E2	B	65	B	112	B
25	A	66	C	113	B
26	C	67	B	118	C
27	B	68	B	121	C
28	B	69	C	123	C
41	C	70	B	128	C
42	C	71	C		

$\alpha\text{v}\beta 6$ de IC₅₀: A: 1 IC₅₀ < 0,1 μM ; B: 0,1 μM < IC₅₀ < 1 μM ; C: 1 μM < IC₅₀ < 10 μM .

“INIBIDORES DE INTEGRINA (ALFA-V)(BETA-6)”

PEDIDO RELACIONADO

[001]Este pedido reivindica benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório nº U.S. 62/464.693, depositado em 28 de fevereiro de 2017.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]A família de integrina heterodimérica de receptores modula o formato celular e a adesão celular à matriz extracelular em resposta a sinais extrínsecos e intrínsecos.

[003]A sinalização de integrina controla a sobrevivência celular, a progressão do ciclo celular, a diferenciação celular e a migração celular.

[004]O receptor de integrina pode sinalizar exclusivamente uma célula bidirecionalmente, tanto "de dentro para fora" quanto "de fora para dentro". Assim, o mesmo media a migração celular, transmitindo forças da matriz extracelular para o citoesqueleto, e regula a organização citoesquelética para obter as mudanças de formato necessárias durante a migração celular. As integrinas de ligação a RGD podem se ligar a TGF- β e ativar o mesmo e foram recentemente implicadas em doença fibrótica.

[005]As integrinas são expressas na superfície da maioria das células humanas. Sua patologia contribui para um conjunto diversificado de doenças humanas, incluindo distúrbios plaquetários, aterosclerose, câncer, osteoporose, fibrose, neuropatia diabética do rim, degeneração macular e várias doenças inflamatórias crônicas e autoimunes.

[006]O papel das integrinas como alvos de medicamentos é reconhecido há muito tempo, e um total de seis inibidores injetáveis de integrina foram aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento de várias indicações terapêuticas: doença inflamatória intestinal (Entyvio®, Tysabri®), esclerose múltipla (Tysabri®), psoríase (Raptiva®) e síndrome coronariana aguda (Reopro®, Aggrastat®, Integrilin®). No entanto, houve uma ausência notável de sucesso terapêutico com inibidores de integrina

biodisponíveis por via oral.

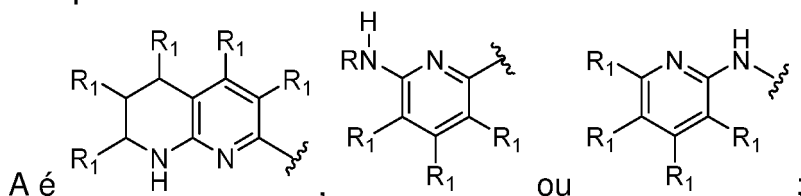
[007] Dos 24 heterodímeros de integrina conhecidos, pelo menos metade tem relevância em inflamação, fibrose, oncologia e doença vascular. Existe uma necessidade de novas classes de inibidores de integrina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

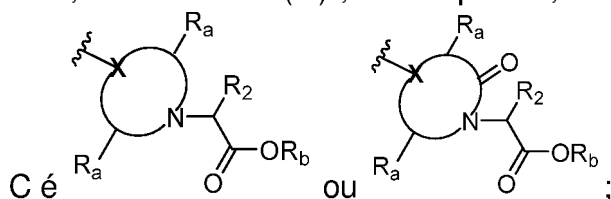
[008] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto de Fórmula I:

A-B-C(I)

em que:



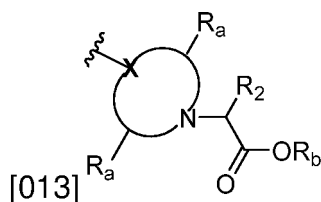
[009] B é alquilenos, -alquilenos-(O); -alquilenos-N(R)C(O)-, -alquilenos-(heterociclil)-C(O)-, -alquilenos-C(O)N(R)-, -alquilenos-C(O)-, -alquilenos-N(R)-, -alquilenos-N(R)C(O)N(R)-, -alquilenos-N(R)SO₂-, -alquilenos-(aril)-, -alquilenos-(heterociclil)-, alquilenos-(heterociclil)-alquilenos-, -aril-alquilenos-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-, -(heterociclil)-alquilenos-, -heterociclil-alquilenos-N(R)C(O)-; -heterociclil-C(O)N(R)-, -O-heterociclil-; -alquilenos-O-; -heterociclil-C(O)-; cicloalquilenos; ou cicloalquilenos-O-;



[010] R é H, alquila ou arila;

[011] R₁ é independentemente H, alquila, halogeneto, alcóxi, CF₃, OH, alquilenos-OH, NO₂, -N(H)R ou NH₂;

[012] R₂ é H, alquila, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, cicloalquila, -, alquilenos-arila ou heterocicloalquila;



é um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros não substituído ou substituído por uma ou mais ocorrências de R₁;

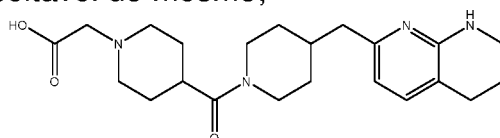
[014]X é C(R_c) ou N;

[015]ambas as ocorrências de R_a são H ou em conjunto formam uma ligação ou uma ponte (C₁-C₄)alquileno;

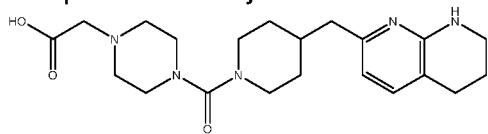
R_b é H ou (C₁-C₆)alquila; e

R_c é H, alquila, arila, OH ou halogeneto;

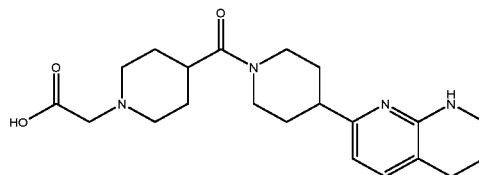
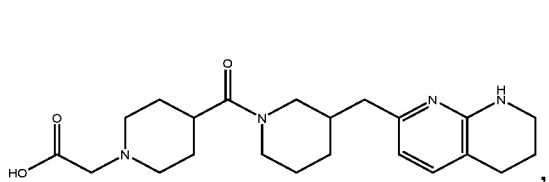
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;



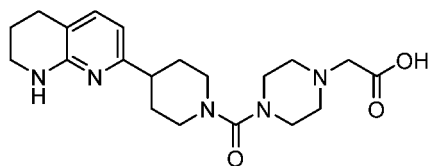
desde que o composto não seja



,

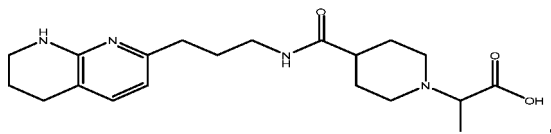


ou

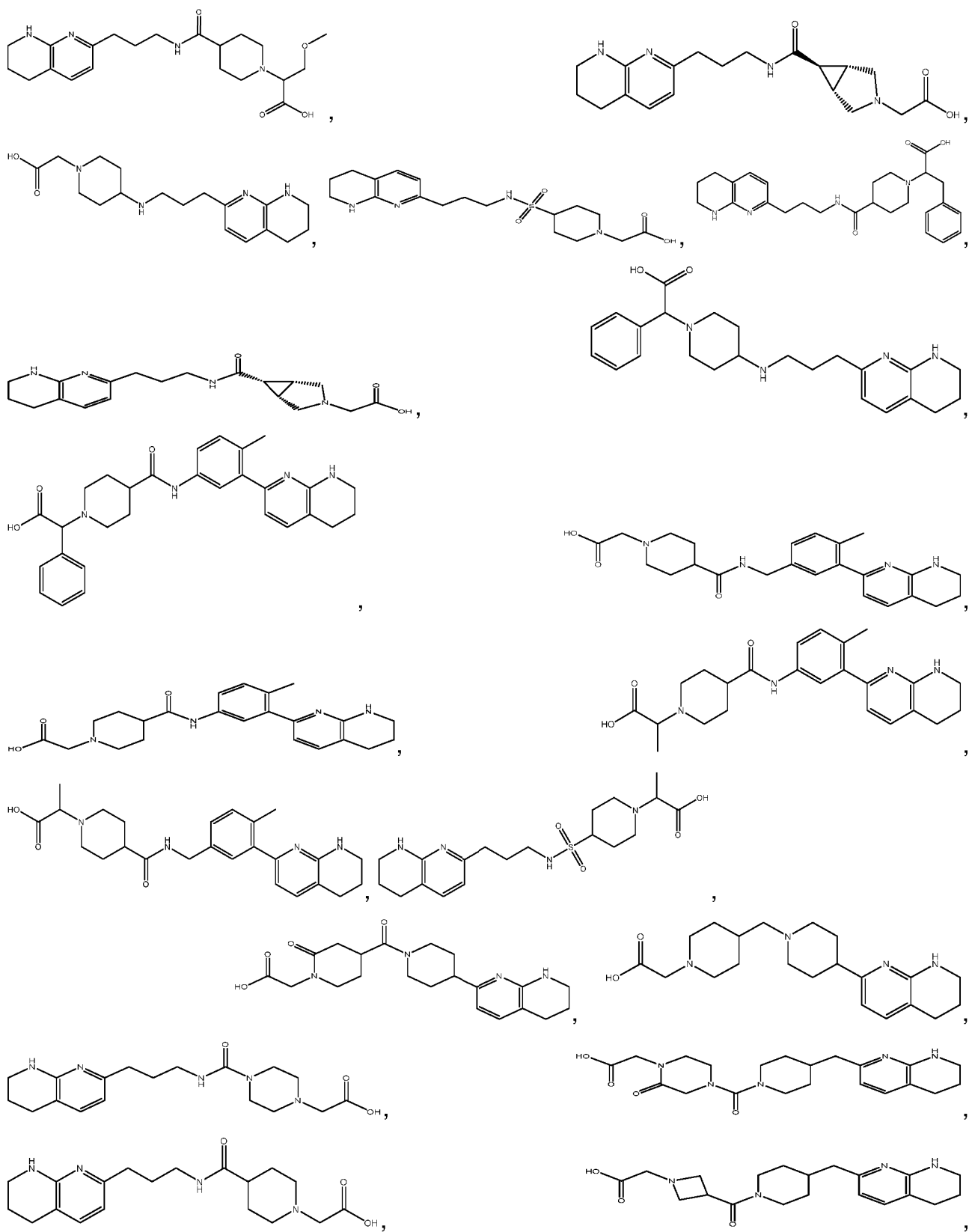


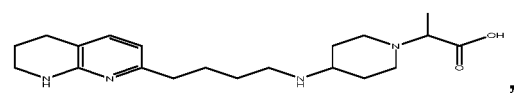
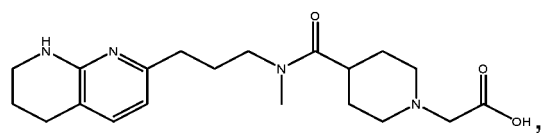
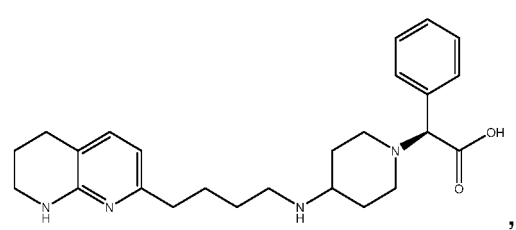
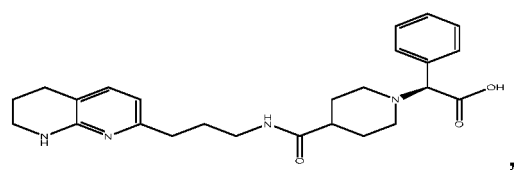
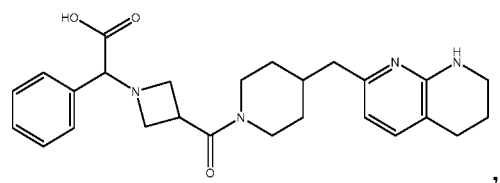
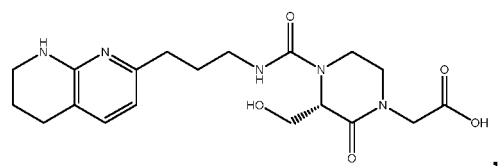
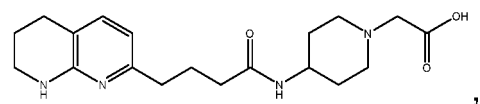
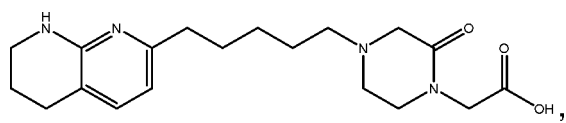
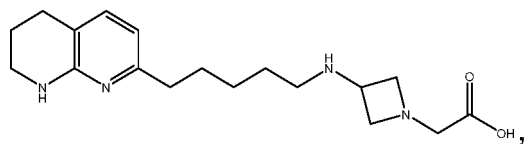
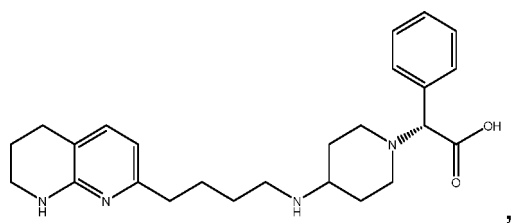
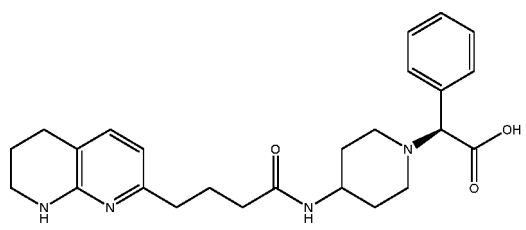
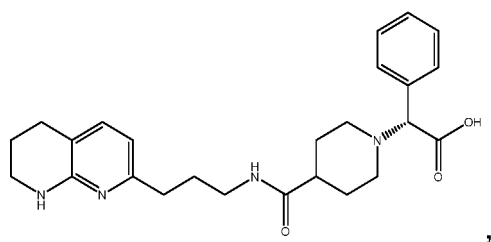
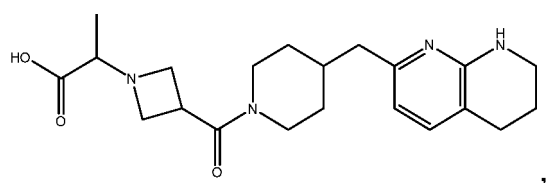
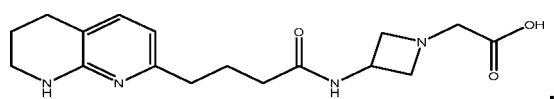
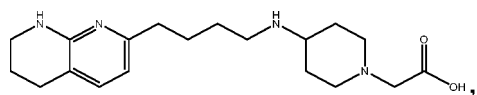
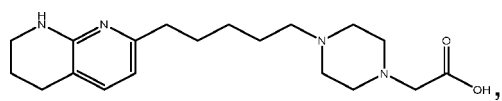
.

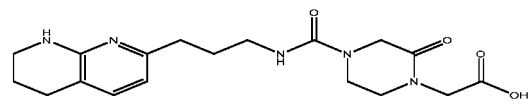
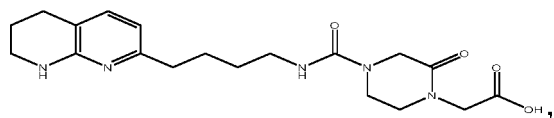
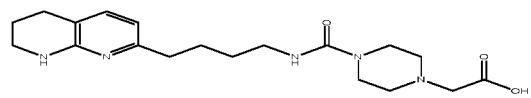
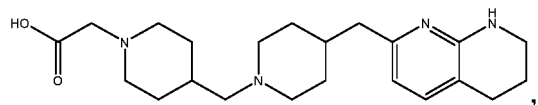
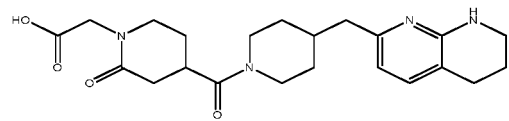
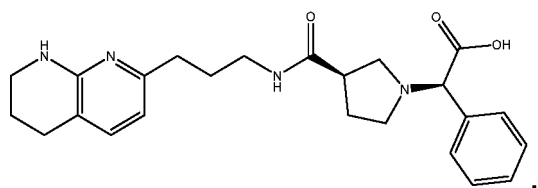
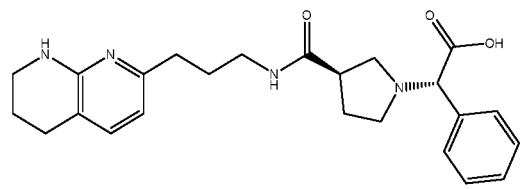
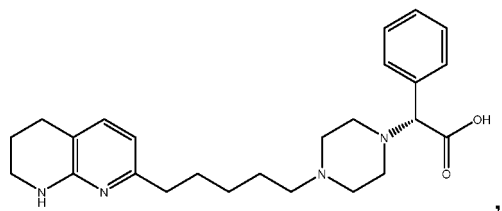
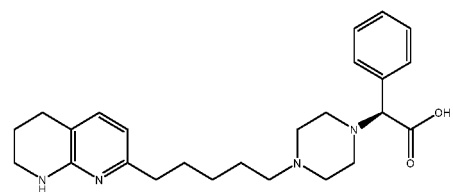
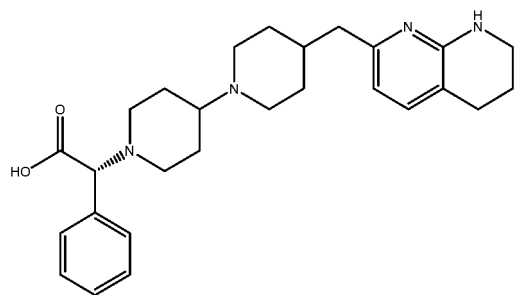
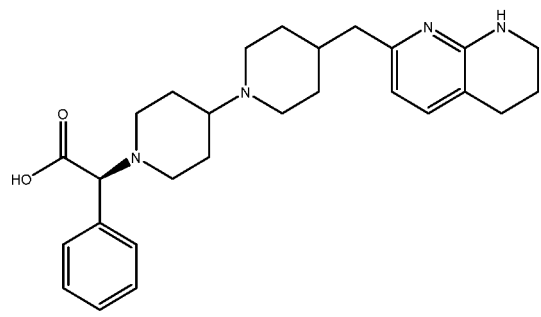
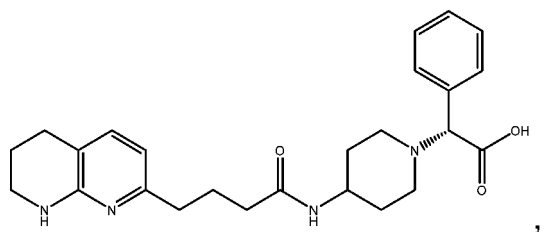
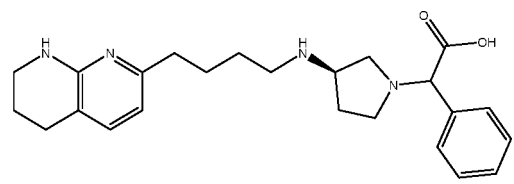
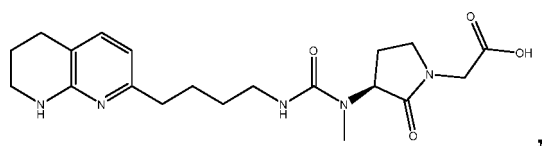
[016]Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

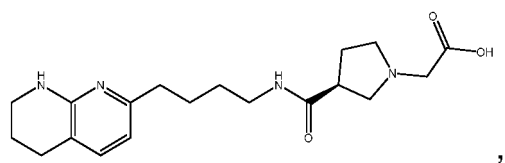
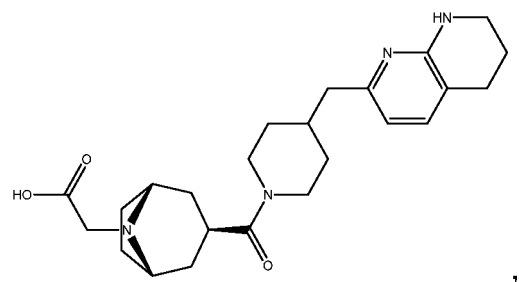
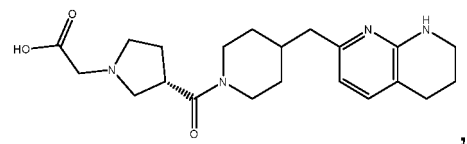
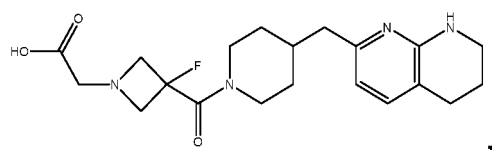
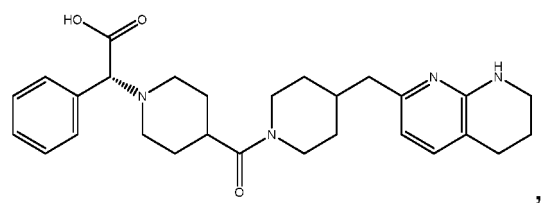
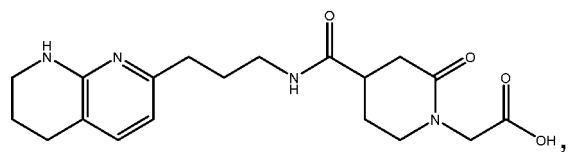
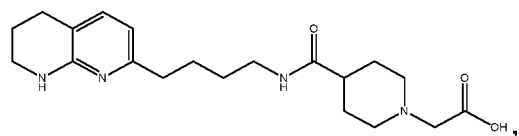
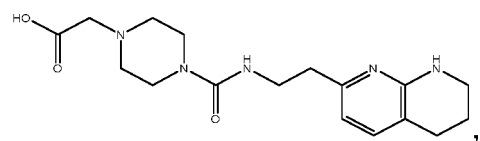
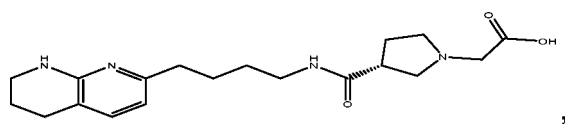
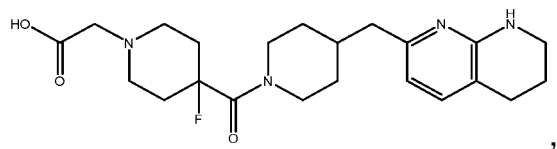
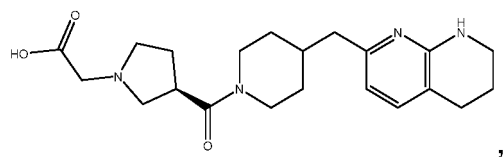
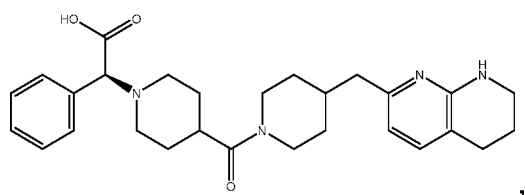
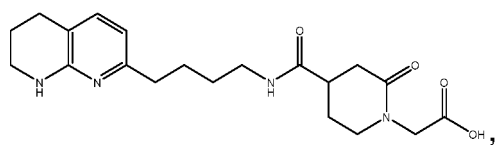
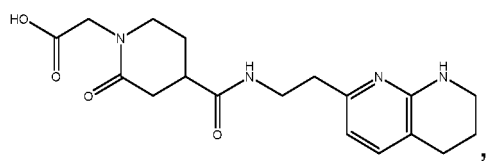
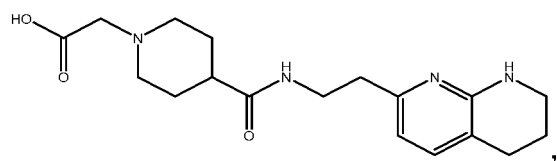
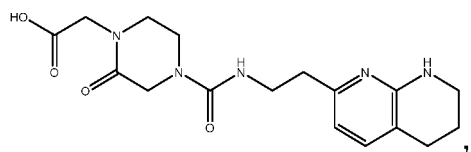


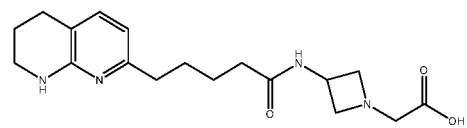
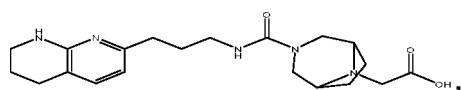
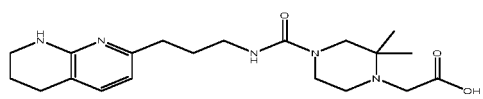
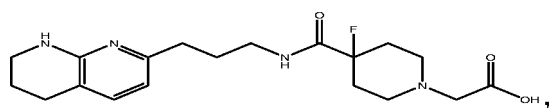
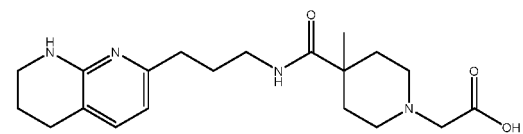
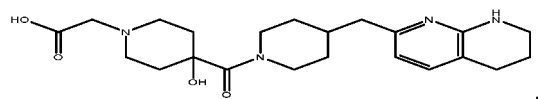
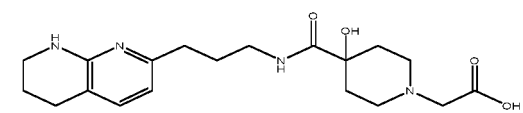
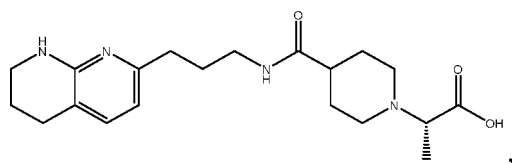
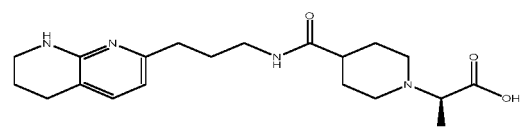
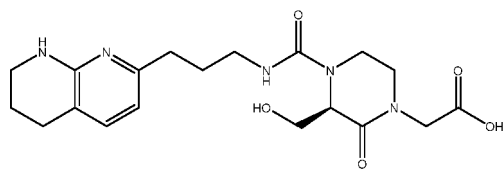
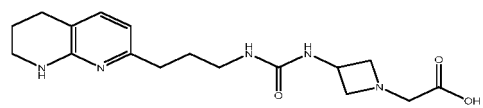
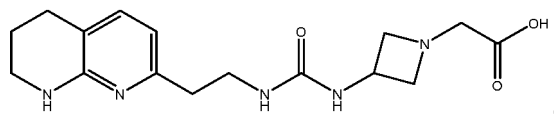
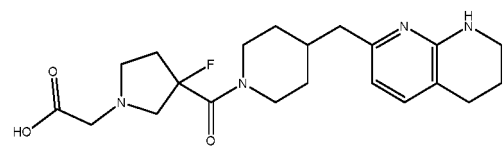
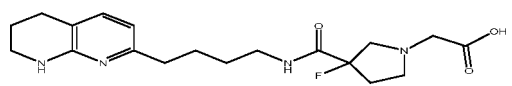
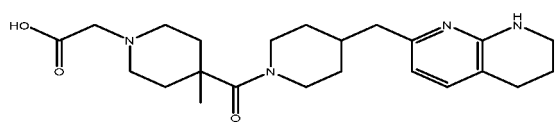
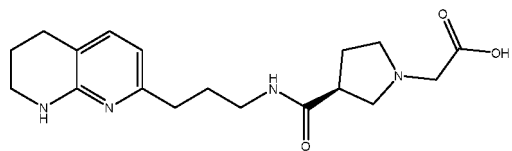
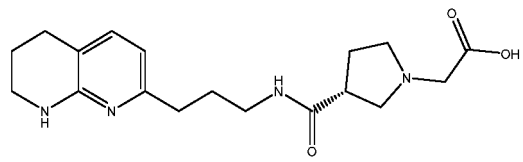
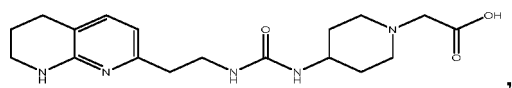
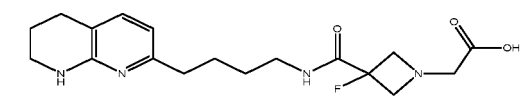
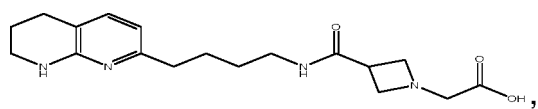
,

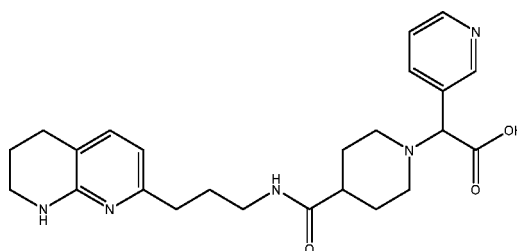
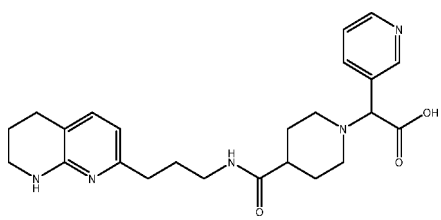
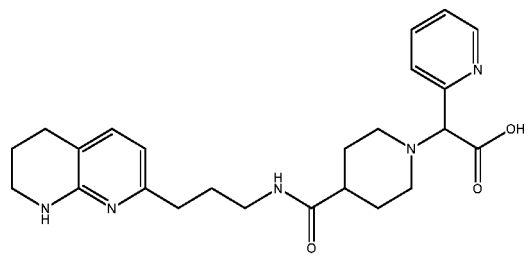
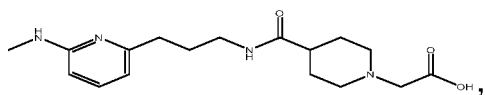
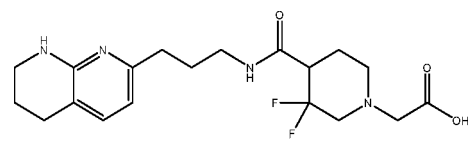
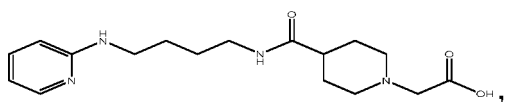
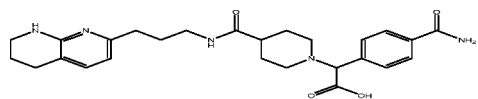
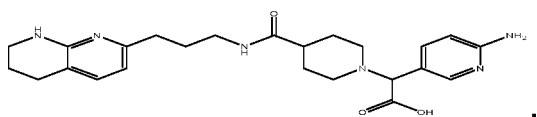
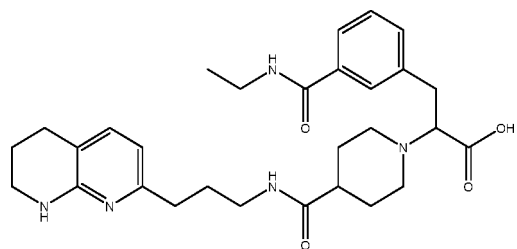
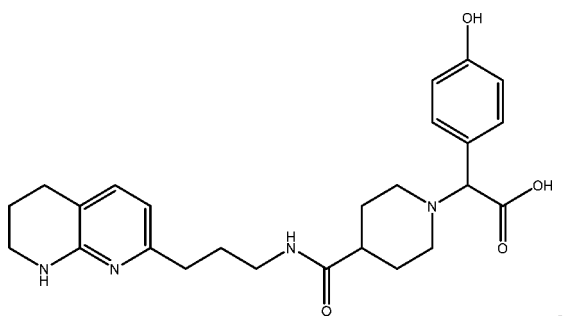
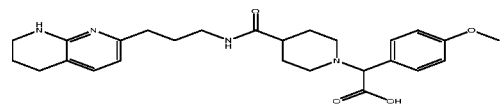
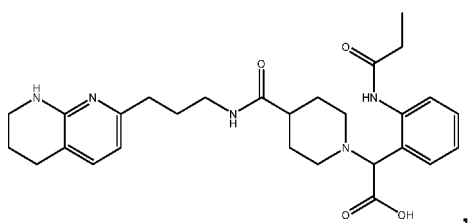


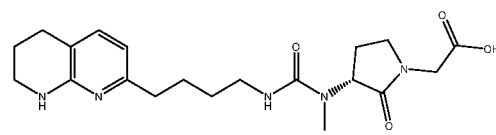
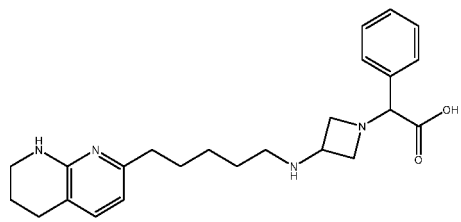
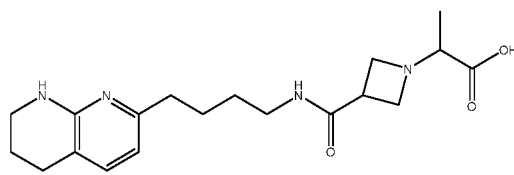
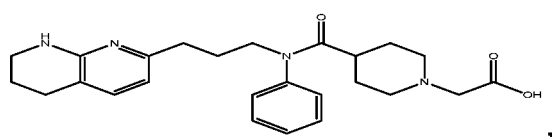
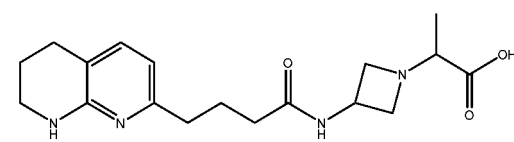
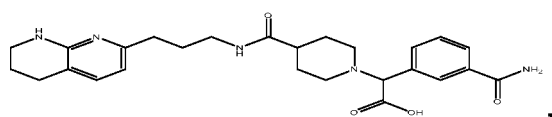
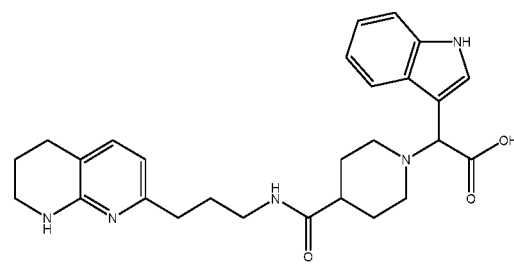
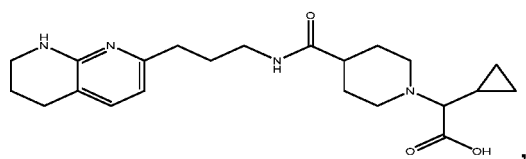
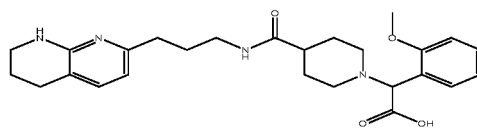
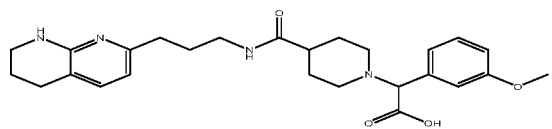
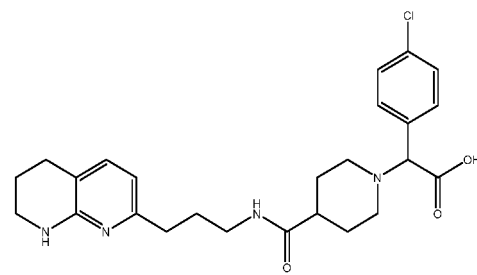
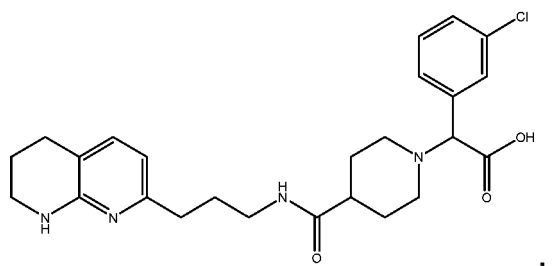
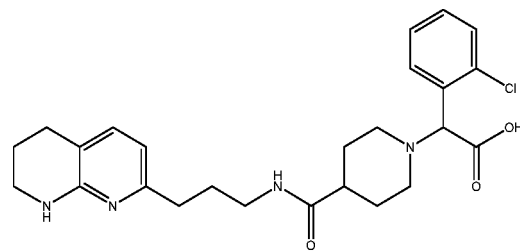
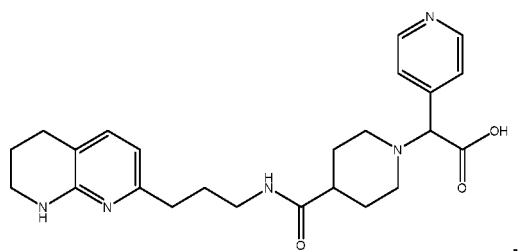


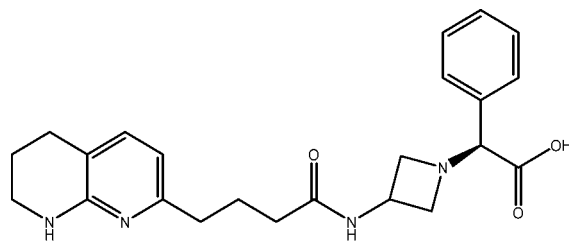
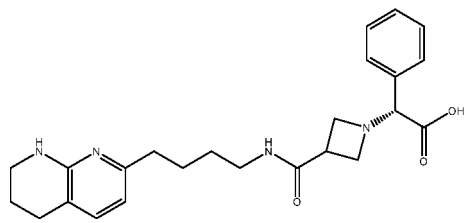
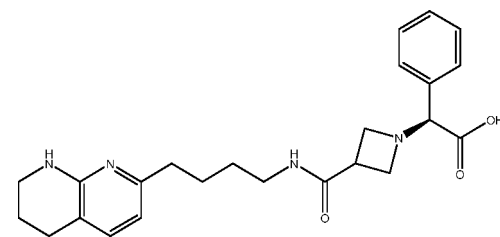
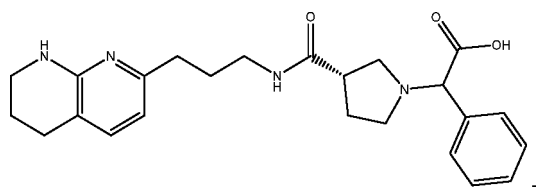
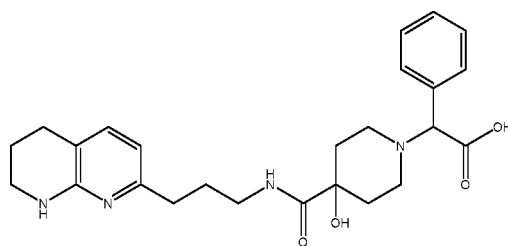
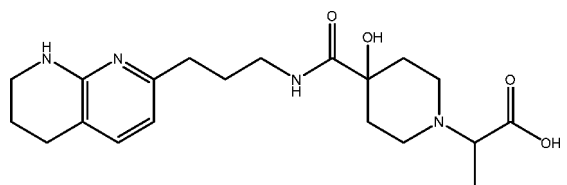
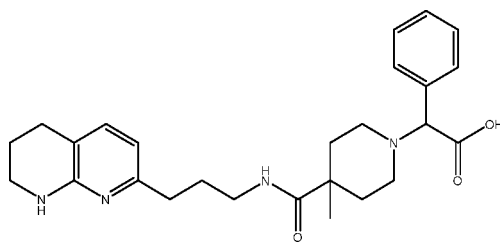
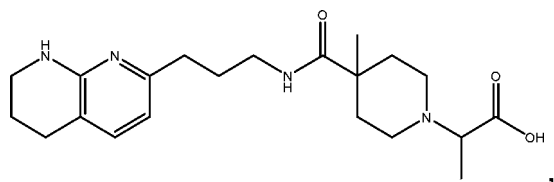
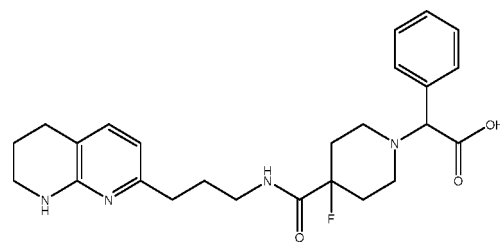
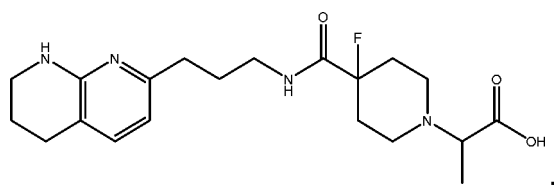
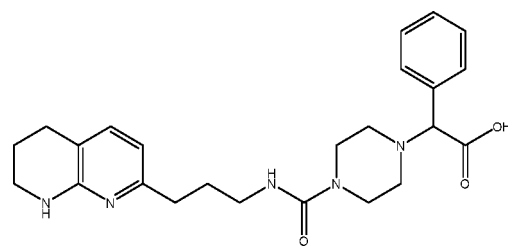
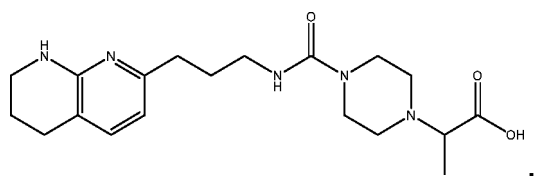




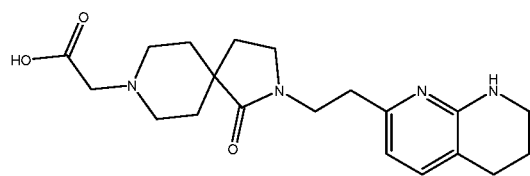
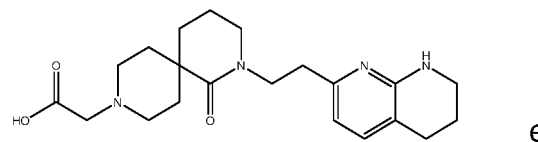
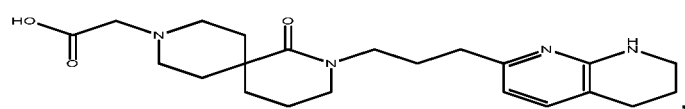
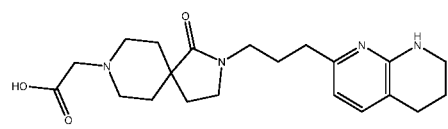
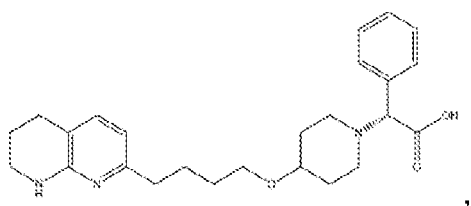
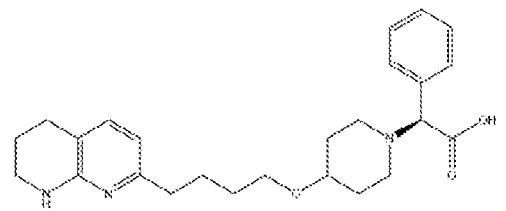
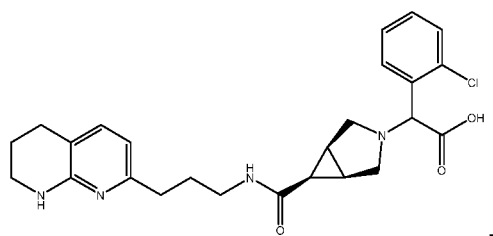
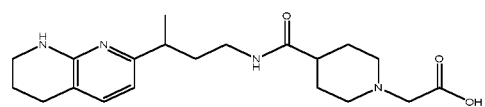
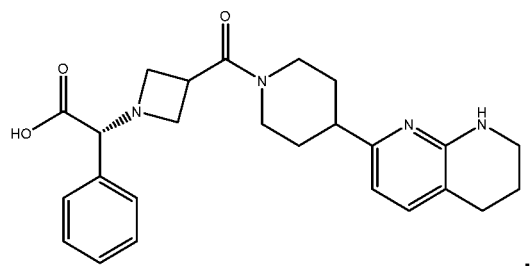
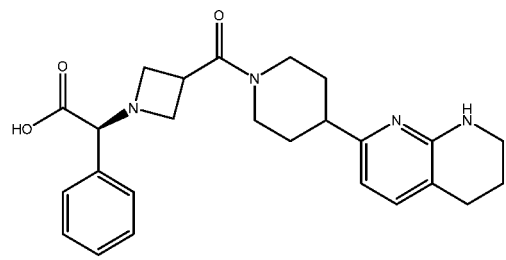
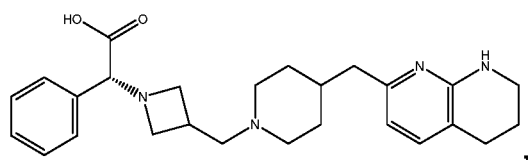






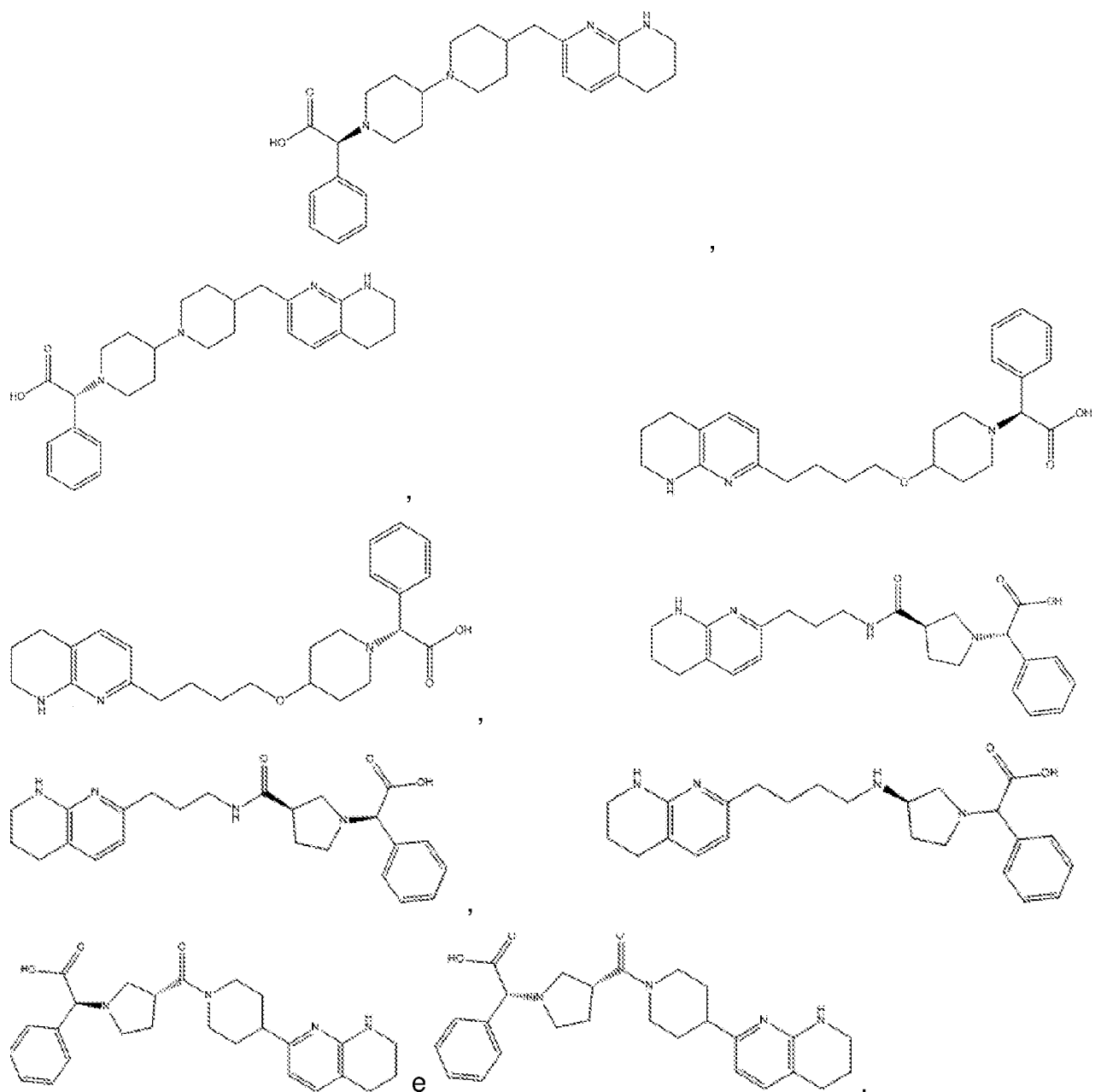






e

[017] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:



[018] Em certas modalidades, a invenção se refere a um método de tratamento de uma doença ou afecção selecionada a partir do grupo que consiste em fibrose pulmonar idiopática, nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal, doença renal crônica, esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, tumores sólidos, tumores hematológicos, transplante de órgãos, síndrome de Alport,

fibrose induzida por radiação de doença pulmonar intersticial, fibrose induzida por bleomicina, fibrose induzida por amianto, fibrose induzida por gripe, fibrose induzida por coagulação, fibrose induzida por lesão vascular, fibrose induzida por lesão vascular, estenose aórtica e fibrose cardíaca, que compreende a etapa de: administrar a um sujeito em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos descritos neste documento.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[019]A Figura 1 representa uma tabela que resume a inibição da integrina $\alpha v \beta 6$ por compostos exemplificativos no ensaio de polarização por fluorescência.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[020]Em certas modalidades, a invenção se refere a compostos que inibem a integrina $\alpha v \beta 6$. Em certas modalidades, os compostos são seletivos para integrina $\alpha v \beta 6$.

[021]Os compostos serão úteis para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal, doença renal crônica, esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, tumores sólidos, tumores hematológicos, transplante de órgãos, síndrome de Alport, doença pulmonar intersticial, fibrose induzida por radiação, fibrose induzida por bleomicina, fibrose induzida por amianto, fibrose induzida por gripe, fibrose induzida por coagulação, fibrose induzida por lesão vascular, estenose aórtica ou fibrose cardíaca.

DEFINIÇÕES

[022]Por conveniência, antes da descrição adicional da presente invenção, certos termos empregados no relatório descritivo, exemplos e reivindicações em anexo são coletados no presente documento. Essas definições devem ser lidas à luz do restante da divulgação e entendidas da mesma forma que por uma pessoa versada na técnica. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados no

presente documento têm o mesmo significado que geralmente é entendido por uma pessoa versada na técnica.

[023]Para que a presente invenção seja mais facilmente compreendida, certos termos e frases são definidos abaixo e ao longo do relatório descritivo.

[024]Os artigos "um" e "uma" são usados no presente documento para se referir a um ou mais de um (ou seja, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais de um elemento.

[025]A frase "e/ou", conforme usada no presente documento no relatório descritivo e nas reivindicações, deve ser entendida como significando "um ou ambos" dos elementos combinados, isto é, elementos que estão conjuntamente presentes em alguns casos e disjuntivamente presentes em outros casos. Vários elementos listados com "e/ou" devem ser interpretados da mesma maneira, isto é, "um ou mais" dos elementos assim combinados. Outros elementos podem opcionalmente estar presentes além dos elementos especificamente identificados pela cláusula "e/ou", relacionados ou não a esses elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitante, uma referência a "A e/ou B", quando usada em conjunto com uma linguagem aberta como "que compreende", pode se referir, em uma modalidade, apenas a A (opcionalmente incluindo outros elementos que não B); em outra modalidade, apenas a B (opcionalmente incluindo elementos que não sejam A); em ainda outra modalidade, a A e B (incluindo opcionalmente outros elementos); etc.

[026]Conforme usado no presente documento no relatório descritivo e nas reivindicações, "ou" deve ser entendido como tendo o mesmo significado que "e/ou" como definido acima. Por exemplo, ao separar itens em uma lista, "ou" ou "e/ou" devem ser interpretados como inclusivos, ou seja, a inclusão de pelo menos um, mas também incluindo mais de um, de um número ou lista de elementos e, opcionalmente, itens não

listados adicionais. Somente termos que claramente indicam o contrário, como “apenas um de” ou “exatamente um de” ou, quando usados nas reivindicações, “que consiste em”, referir-se-ão à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. Em geral, o termo "ou", conforme usado neste documento, deve ser interpretado apenas como indicando alternativas exclusivas (isto é, "uma ou outra, mas não ambas") quando precedido por termos de exclusividade, como "qualquer um", "um de", “apenas um de” ou “exatamente um de”. “Que consiste essencialmente em”, quando usado nas reivindicações, terá seu significado comum, conforme usado no campo da lei de patentes.

[027]Conforme usado no presente documento no relatório descritivo e nas reivindicações, a frase "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser entendida como significando pelo menos um elemento selecionado de qualquer um ou mais dos elementos no lista de elementos, mas não necessariamente incluindo pelo menos um de cada elemento listado especificamente na lista de elementos e não excluindo nenhuma combinação de elementos na lista de elementos. Essa definição também permite que elementos possam opcionalmente estar presentes além dos elementos especificamente identificados na lista de elementos aos quais a frase "pelo menos um" se refere, relacionada ou não a esses elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitante, "pelo menos um de A e B" (ou, equivalentemente, "pelo menos um de A ou B" ou, equivalentemente, "pelo menos um de A e/ou B") pode se referir, em uma modalidade, a pelo menos um, incluindo opcionalmente mais de um, A, sem B presente (e opcionalmente incluindo elementos que não sejam B); em outra modalidade, a pelo menos um, incluindo opcionalmente mais de um, B, sem A presente (e opcionalmente incluindo elementos além de A); em ainda outra modalidade, a pelo menos um, incluindo opcionalmente mais de um, A e pelo menos um, incluindo opcionalmente mais de um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[028] Também deve ser entendido que, a menos que seja claramente indicado o contrário, em qualquer método reivindicado no presente documento que inclua mais de uma etapa ou ato, a ordem das etapas ou atos do método não é necessariamente limitada à ordem na qual as etapas ou atos do método são recitados.

[029] Nas reivindicações, bem como na especificação acima, todas as frases de transição, como “que compreende”, “que inclui”, “que transporta”, “que tem”, “que contém”, “que envolve”, “que retém”, “composto por” e similares devem ser entendidos como abertos, isto é, significando incluir, porém sem limitação. Somente as frases transitórias “que consiste em” e “que consiste essencialmente em” devem ser frases transitórias fechadas ou semifechadas, respectivamente, conforme estabelecido no Manual de Procedimentos de Exame de Patentes do Escritório de Patentes dos Estados Unidos, Seção 2111.03.

[030] Certos compostos contidos nas composições da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. Além disso, os polímeros da presente invenção também podem ser opticamente ativos. A presente invenção contempla todos esses compostos, incluindo isômeros *cis* e *trans*, enantiômeros *R* e *S*, diastereômeros, isômeros (*D*), isômeros (*L*), suas misturas racêmicas e outras misturas dos mesmos, como abrangidos pelo escopo da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte como um grupo alquila. Todos esses isômeros, bem como suas misturas, devem ser incluídos nesta invenção.

[031] Se, por exemplo, um enantiômero específico do composto da presente invenção for desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica ou por derivação com um auxiliar quiral, em que a mistura diastereomérica resultante é separada, e o grupo auxiliar é clivado para fornecer os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, quando a molécula contém um grupo funcional básico, como amino, ou um grupo

funcional ácido, como carboxila, os sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido pela resolução dos diastereômeros assim formados por cristalização fracionada ou meios cromatográficos bem conhecidos na técnica e pela recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

[032]As estruturas representadas no presente documento também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos produzidos através da substituição de um hidrogênio por deutério ou trítio ou de um átomo de carbono por um carbono ^{13}C ou ^{14}C enriquecido estão dentro do escopo da presente invenção.

[033]O "termo "profármaco", tal como utilizado no presente documento, abrange compostos que, sob condições fisiológicas, são convertidos em agentes terapeuticamente ativos. Um método comum para produzir um profármaco é incluir porções químicas selecionadas que são hidrolisadas sob condições fisiológicas para revelar a molécula desejada. Em outras modalidades, o profármaco é convertido por uma atividade enzimática do animal hospedeiro.

[034]A frase "excipiente farmaceuticamente aceitável" ou "carreador farmaceuticamente aceitável", tal como utilizado no presente documento, significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, como um material de enchimento líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulamento, envolvido no carregamento ou transporte do sujeito produto químico de um órgão ou porção do corpo para outro órgão ou porção do corpo. Cada carreador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação, não prejudicial ao paciente e substancialmente não pirogênico. Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, como amido de milho e amido de

batata; (3) celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções de tampão de fosfato; e (21) outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas da presente invenção são não pirogênicas, isto é, não induzem elevações significativas de temperatura quando administradas a um paciente.

[035]O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere aos sais de adição de ácidos relativamente não tóxicos, inorgânicos e orgânicos do composto (ou compostos). Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais do composto (ou compostos), ou por reação separada de um composto (ou compostos) purificado na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, e isolando o sal assim formado. Os sais representativos incluem o bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, sais de glucoheptonato, lactobionato e laurilsulfonato, e similares. (Consultar, por exemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 a 19.)

[036]Em outros casos, os compostos úteis nos métodos da presente invenção

podem conter um ou mais grupos funcionais ácidos e, assim, são capazes de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis", nesses casos, refere-se aos sais de adição de bases inorgânicas e orgânicas relativamente não tóxicas de um composto (ou compostos). Esses sais também podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais do composto (ou compostos) ou por reação separada do composto (ou compostos) purificado na sua forma de ácido livre com uma base adequada, como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico farmaceuticamente aceitável, com amônia ou com uma amina primária, secundária ou terciária orgânica farmaceuticamente aceitável. Os sais alcalinos ou alcalinoterrosos representativos incluem os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio e similares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e similares (consultar, por exemplo, Berge et al., supra).

[037]Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" (ou "quantidade eficaz") de um composto com relação ao uso no tratamento se refere a uma quantidade do composto em uma preparação que, quando administrada como parte de um regime de dosagem desejado (a um mamífero, de preferência um ser humano), alivia um sintoma, melhora uma afecção ou retarda o aparecimento de condições de doença de acordo com padrões clinicamente aceitáveis para o distúrbio ou afecção a ser tratada ou a finalidade cosmética, por exemplo, com uma relação benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico.

[038]O termo tratamento "profilático ou terapêutico" é reconhecido na técnica e inclui a administração ao hospedeiro de uma ou mais das composições em questão. Se for administrado antes da manifestação clínica da afecção indesejada (por exemplo,

doença ou outro estado indesejado do animal hospedeiro), o tratamento será profilático (ou seja, protege o hospedeiro contra o desenvolvimento da afecção indesejada), enquanto se for administrado após a manifestação da afecção indesejada, o tratamento é terapêutico (ou seja, destina-se a diminuir, melhorar ou estabilizar a afecção indesejada existente ou seus efeitos colaterais).

[039]O termo "paciente" se refere a um mamífero que precisa de um tratamento específico. Em certas modalidades, um paciente é um primata, canino, felino ou equino. Em certas modalidades, um paciente é um ser humano.

[040]Uma cadeia alifática compreende as classes de alquila, alquenila e alquinila definidas abaixo. Uma cadeia alifática linear é limitada a porções químicas de cadeia de carbono não ramificadas. Como usado no presente documento, o termo "grupo alifático" se refere a um grupo de hidrocarbonetos alifáticos de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica e inclui grupos alifáticos saturados e insaturados, como um grupo alquila, um grupo alquenila ou um grupo alquinila.

[041]"Alquila" se refere a uma porção química de cadeia de carbono cíclica ou acíclica, ramificada ou não ramificada, totalmente saturada, com o número de átomos de carbono especificado ou até 30 átomos de carbono se nenhuma especificação for feita. Por exemplo, alquila de 1 a 8 átomos de carbono se refere a porções químicas, como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila e octila, e às porções químicas que são isômeros posicionais dessas porções químicas. Alquila de 10 a 30 átomos de carbono inclui decila, undecila, dodecila, tridecila, tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, eicosila, heneicosila, docosila, tricosila e tetracosila. Em certas modalidades, uma alquila de cadeia linear ou ramificada tem 30 ou menos átomos de carbono na sua estrutura principal (por exemplo, C₁-C₃₀ para cadeias lineares, C₃-C₃₀ para cadeias ramificadas) e mais preferencialmente 20 ou menos. Os grupos alquila

podem ser substituídos ou não substituídos.

[042]Como usado no presente documento, o termo "alquilenos" se refere a um grupo alquila que tem o número especificado de carbonos, por exemplo, de 2 a 12 átomos de carbono, que contém dois pontos de ligação ao restante do composto em sua cadeia de carbono mais longa. Exemplos não limitantes de grupos de alquilenos incluem metileno $-(CH_2)-$, etileno $-(CH_2CH_2)-$, n-propileno $-(CH_2CH_2CH_2)-$, isopropileno $-(CH_2CH(CH_3))-$, e similares. Os grupos alquilenos podem ser porções químicas de cadeia de carbono cíclica ou acíclica, ramificada ou não ramificada e podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes.

[043]"Cicloalquila" significa anéis carbocíclicos saturados mono- ou bicíclicos ou em ponte ou espirocíclicos ou policíclicos, cada um tendo de 3 a 12 átomos de carbono. Do mesmo modo, as cicloalquilas preferenciais têm de 3 a 10 átomos de carbono na sua estrutura de anel e, mais preferencialmente, têm de 3 a 6 átomos de carbono na estrutura de anel. Grupos cicloalquila podem ser substituídos ou não substituídos.

[044]A menos que o número de carbonos seja especificado de outra forma, "alquila inferior", como usado no presente documento, significa um grupo alquila, como definido acima, mas que tem de um a dez carbonos, mais preferencialmente de um a seis átomos de carbono em sua estrutura principal, como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila e terc-butila. Da mesma forma, "alquenila inferior" e "alquinila inferior" têm comprimentos de cadeia semelhantes. Durante a aplicação, os grupos alquila preferenciais são alquilas inferiores. Em certas modalidades, um substituinte designado no presente documento como alquila é uma alquila inferior.

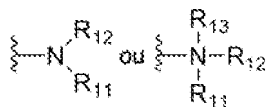
[045]"Alquenila" se refere a qualquer porção química de cadeia de carbono insaturada cíclica ou acíclica, ramificada ou não ramificada, com o número de átomos de carbono especificado ou até 26 átomos de carbono se nenhuma limitação ao número de

átomos de carbono for especificada; e que tem uma ou mais ligações duplas na porção química. Alquenila de 6 a 26 átomos de carbono é exemplificada por hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, undecenila, dodenila, tridecenila, tetradecenila, pentadecenila, hexadecenila, heptadecenila, octadecenila, nonadecenila, eicosenila, heneicosoenila, docosenila, tricosenila e tetracosenila, em suas várias formas isoméricas, nas quais a ligação (ou ligações) não saturada pode ser localizada em qualquer parte da porção química e pode ter a configuração (Z) ou (E) em torno da ligação (ou ligações) dupla.

[046]"Alquinila" se refere a porções químicas hidrocarbila do escopo de alquenila, mas com uma ou mais ligações triplas na porção química.

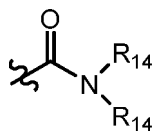
[047]O termo "alquiltio" se refere a um grupo alquila, como definido acima, que tem uma porção química de enxofre anexada a ele. Em certas modalidades, a porção química de "alquiltio" é representada por um de -(S)-alquila, -(S)-alquenila, -(S)-alquinila e -(S)-(CH₂)_m-R₁, em que m e R₁ são definidos abaixo. Grupos alquiltio representativos incluem metiltio, etiltio e semelhantes. Os termos "alcoxila" ou "alcóxi", conforme utilizados no presente documento, referem-se a um grupo alquila, como definido abaixo, com uma porção química de oxigênio ligada a ele. Grupos alcoxila representativos incluem metóxi, etóxi, propóxi, terc-butóxi e similares. Um "éter" é dois hidrocarbonetos ligados covalentemente por um oxigênio. Consequentemente, o substituinte de um alquila que transforme alquila em um éter é ou assemelha-se a uma alcoxila, tal como pode ser representado por um de -O-alquila, -O-alquenila, -O-alquinila, -O-(CH₂)_m-R₁₀, em que m e R₁₀ são descritos abaixo.

[048]Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na técnica e se referem a aminas não substituídas e substituídas, por exemplo, uma porção química que pode ser representada pelas fórmulas:



[049]em que R_{11} , R_{12} e R_{13} representam, cada um, independentemente, um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, $-(CH_2)_m-R_{10}$, ou R_{11} e R_{12} , tomados em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, completam um heterociclo que tem de 4 a 8 átomos na estrutura de anel; R_{10} representa uma alquenila, arila, cicloalquila, uma cicloalquenila, uma heterociclila ou uma policiclila; e m é zero ou um número inteiro no intervalo de 1 a 8. Em certas modalidades, apenas um de R_{11} ou R_{12} pode ser uma carbonila, por exemplo, R_{11} , R_{12} e o nitrogênio em conjunto não formam uma imida. Em ainda mais certas modalidades, R_{11} e R_{12} (e opcionalmente R_{13}) representam, cada um, independentemente, um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila ou $-(CH_2)_m-R_{10}$. Assim, o termo “alquilamina”, como utilizado no presente documento, significa um grupo amina, como definido acima, que tem uma alquila substituída ou não substituída ligada ao mesmo, ou seja, pelo menos um de R_{11} e R_{12} é um grupo alquila. Em certas modalidades, um grupo amino ou uma alquilamina é básico, o que significa que ele possui um ácido conjugado com um $pK_a > 7,00$, isto é, as formas protonadas desses grupos funcionais têm pK_a s em relação a água acima de 7,00.

[050]O termo “amida”, conforme usado no presente documento, refere-se a um grupo



[051]em que cada R_{14} representa independentemente um grupo hidrogênio ou hidrocarbila, ou dois R_{14} são tomados em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, completam um heterociclo que tem de 4 a 8 átomos na estrutura de anel.

[052]O termo “arila”, conforme usado no presente documento, inclui grupos

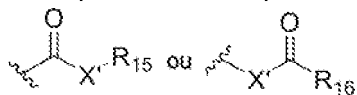
aromáticos de anel único substituídos ou não substituídos de 3 a 12 membros nos quais cada átomo do anel é carbono (ou seja, aril carbocíclico) ou em que um ou mais átomos são heteroátomos (ou seja, heteroarila). De preferência, grupos arila incluem anéis de 5 a 12 membros, mais preferencialmente anéis de 6 a 10 membros. O termo "arila" também inclui sistemas de anéis policíclicos que têm dois ou mais anéis cíclicos nos quais dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes. em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, arila, heteroarila e/ou heterociclila. Grupos arila carboycíclicos incluem benzeno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina e similares. Grupos heteroarila incluem estruturas de anel aromáticas de 3 a 12 membros substituídas ou não substituídas, mais preferencialmente anéis de 5 a 12 membros, mais preferencialmente anéis de 5 a 10 membros, cujas estruturas de anel incluem um a quatro heteroátomos. Grupos heteroarila incluem, por exemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina e pirimidina e semelhantes. Arila e heteroarila podem ser monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos.

[053]O termo "halo", "halogeneto" ou "halogênio", conforme utilizado no presente documento, significa halogênio e inclui, por exemplo, e sem limitação, flúor, cloro, bromo, iodo e semelhantes, nas formas radioativa e não radioativa. Em uma modalidade preferencial, o halo é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro e bromo.

[054]Os termos "heterociclila" ou "grupo heterocíclico" se referem a estruturas de anel de 3 a 12 membros, mais preferencialmente anéis de 5 a 12 membros, mais preferencialmente anéis de 5 a 10 membros, cujas estruturas de anel incluem um a quatro heteroátomos. Os heterociclos podem ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos ou policíclicos. Grupos heterociclila incluem, por exemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxati-ina, 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, morfolina, lactonas, lactamas como azetidinonas e pirrolidinonas, sultões, sultonas e similares. O anel heterocíclico pode ser substituído em uma ou mais posições com tais substituintes, como descrito acima, como por exemplo, halogênio, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, sulfamoila, sulfinila, éter, alquiltio, sulfonila, cetona, aldeído, éster, uma heterociclila, uma porção química aromática ou heteroaromática, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ e similares.

[055]O termo “carbonila” é reconhecido na técnica e inclui porções químicas que podem ser representadas pela fórmula:



[056]em que X' é uma ligação ou representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, e R₁₅ representa um átomo de hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_{10}$ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R₁₆ representa um átomo de hidrogênio, uma alquila, uma alquenila ou $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_{10}$, em que m e R₁₀ são como definidos acima. Em que X' é um átomo de oxigênio, e R₁₅ ou R₁₆ não é hidrogênio, a fórmula representa um “éster”. Em que X' é um átomo de oxigênio, e R₁₅ é como definido acima, a porção química é referida no presente documento como um grupo carboxila, e particularmente quando R₁₅ é um átomo de hidrogênio, a fórmula representa um “ácido carboxílico”. Em que X' é um átomo de oxigênio, e R₁₆ é um átomo de hidrogênio, a fórmula representa um “formato”. Em geral, quando o átomo de oxigênio da fórmula anterior é substituído por um átomo de enxofre, a fórmula representa um grupo

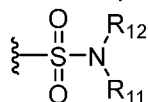
“tiocarbonila”. Em que X' é um átomo de enxofre, e R₁₅ ou R₁₆ não é hidrogênio, a fórmula representa um grupo “tioéster”. Em que X' é um átomo de enxofre, e R₁₅ é um átomo de hidrogênio, a fórmula representa um grupo “ácido tiocarboxílico”. Em que X' é um átomo de enxofre, e R₁₆ é um átomo de hidrogênio, a fórmula representa um grupo “tioformato”. Por outro lado, em que X' é uma ligação, e R₁₅ não é hidrogênio, a fórmula anterior representa um grupo “cetona”. Em que X' é uma ligação, e R₁₅ é um átomo de hidrogênio, a fórmula anterior representa um grupo “aldeído”.

[057]Como usado no presente documento, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes permitidos de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permitidos incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, os descritos no presente documento acima. Os substituintes permitidos podem ser um ou mais e iguais ou diferentes para compostos orgânicos apropriados. Para os fins desta invenção, os heteroátomos tais como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permitidos de compostos orgânicos descritos no presente documento que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Esta invenção não se destina a ser limitada de forma alguma pelos substituintes permitidos de compostos orgânicos. Será entendido que "substituição" ou "substituído por" inclui a condição implícita de que essa substituição está de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte e que a substituição resulta em um composto estável, por exemplo, que não sofre espontaneamente transformações, como por rearranjo, ciclização, eliminação, etc.

[058]Tal como utilizado no presente documento, o termo “nitro” significa -NO₂; o termo “halogênio” designa -F, -Cl, -Br ou -I; o termo “sulfidril” significa -SH; o termo “hidroxila” significa -OH; o termo “sulfonila” significa -SO₂-; o termo “azido” significa -N₃; o

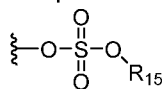
termo "ciano" significa $-\text{CN}$; o termo "isocianato" significa $-\text{NCO}$; o termo "tiocianato" significa $-\text{SCN}$; o termo "isotiocianato" significa $-\text{NCS}$; e o termo "cianato" significa $-\text{OCN}$.

[059]O termo "sulfamoíla" é reconhecido na técnica e inclui uma porção química que pode ser representada pela fórmula:



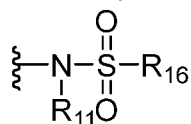
[060]em que R_{11} e R_{12} são como definidos acima.

[061]O termo "sulfato" é reconhecido na técnica e inclui uma porção química que pode ser representada pela fórmula:



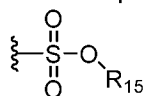
[062]em que R_{15} é como definido acima.

[063]O termo "sulfonamida" é reconhecido na técnica e inclui uma porção química que pode ser representada pela fórmula:



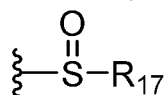
[064]em que R_{11} e R_{16} são como definidos acima.

[065]O termo "sulfonato" é reconhecido na técnica e inclui uma porção química que pode ser representada pela fórmula:



[066]em que R_{54} é um par de elétrons, hidrogênio, alquila, cicloalquila ou arila.

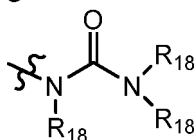
[067]O termo "sulfoxido" ou "sulfinila", como utilizado no presente documento, refere-se a uma porção química que pode ser representada pela fórmula:



[068]em que R_{17} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, aralquila ou arila.

[069]O termo “ureia” é reconhecido na técnica e pode ser representado pela fórmula geral



[070]em que cada R_{18} representa, independentemente, hidrogênio ou uma hidrocarbila, tal como alquila, ou qualquer ocorrência de R_{18} tomado em conjunto com o outro e o átomo (ou átomos) interveniente completam um heterociclo que tem de 4 a 8 átomos na estrutura de anel.

[071]Como utilizado no presente documento, a definição de cada expressão, por exemplo, alquila, m, n, etc., quando ocorre mais de uma vez em qualquer estrutura, pretende ser independente de sua definição em outros lugares na mesma estrutura.

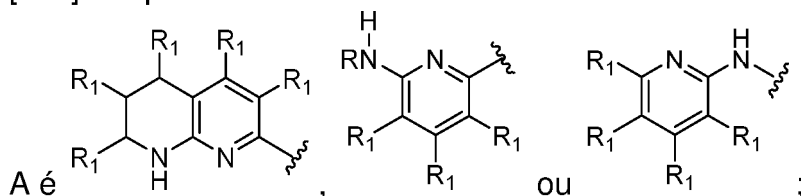
[072]Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986 a 1987, na capa.

COMPOSTOS EXEMPLIFICATIVOS DA INVENÇÃO

[073]Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto de Fórmula I:

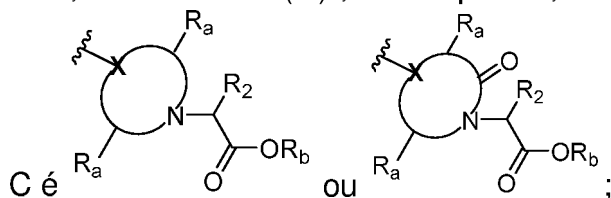
[074]A-B-C(I)

[075]em que:



[076]B é alquileno, -alquileno-(O); -alquileno-N(R)C(O)-, -alquileno-(heterociclil)-C(O)-, -alquileno-C(O)N(R)-, -alquileno-C(O)-, -alquileno-N(R)-, -alquileno-N(R)C(O)N(R)-, -alquileno-N(R)SO₂-, -alquileno-(aril)-, -alquileno-(heterociclil)-, -alquileno-(heterociclil)-

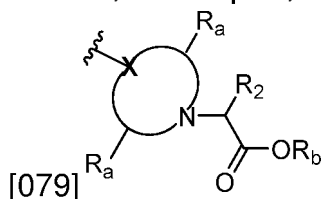
alquileno-, -aril-alquileno-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-, -(heterociclil)-alquileno-, -heterociclil-alquileno-N(R)C(O)-; -heterociclil-C(O)N(R)-, -O-heterociclil-, -alquileno-O-; -heterociclil-C(O)-; cicloalquileno; ou clicloalquileno-O-;



R é H, alquila ou arila;

[077]R₁ é independentemente H, alquila, halogeneto, alcóxi, CF₃, OH, NO₂, -N(H)R ou NH₂;

[078]R₂ é H, alquila, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, cicloalquila, -alquileno-alcóxi, alquileno-arila ou heterocicloalquila;



é um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros não substituído ou substituído por uma ou mais ocorrências de R₁;

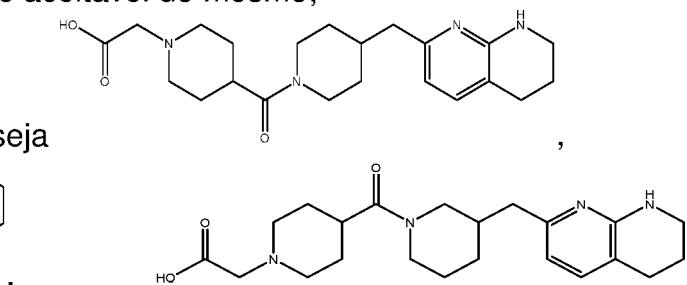
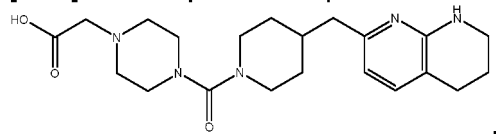
X é C(R_c) ou N;

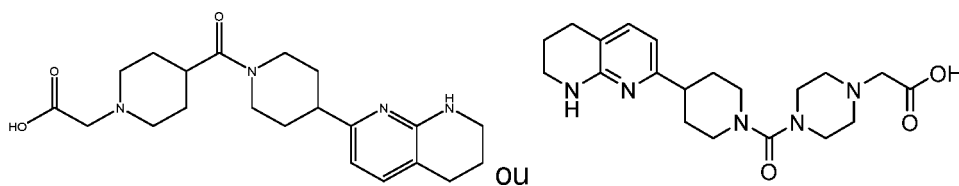
[080]ambos os exemplos de R_a são H, ou tomados em conjunto formam uma ligação ou uma ponte (C₁-C₄)alquileno; e

[081]R_c é H, alquila, arila, OH ou halogeneto;

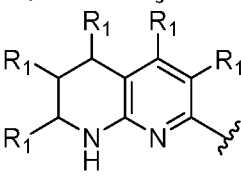
[082]ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

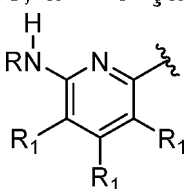
[083]desde que o composto não seja



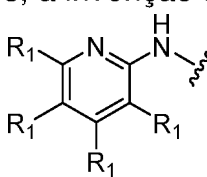


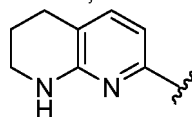
[084] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos

mencionados acima, em que A é . Em certas modalidades, a invenção

se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que A é .

Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados

acima, em que A é . Em certas modalidades, a invenção se refere a

qualquer um dos compostos mencionados acima, em que .

[085] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_1 é, independentemente, H, alquila, halogeneto, alcóxi, CF_3 , OH, alquilen-OH, NO_2 , $-N(H)R$ ou NH_2 . Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_1 é independentemente alquila, halogeneto, alcóxi, CF_3 , OH, alquilen-OH, NO_2 ou NH_2 . Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_1 é alquila, halogeneto, OMe, OH, alquilen-OH ou NH_2 . Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é alquila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em

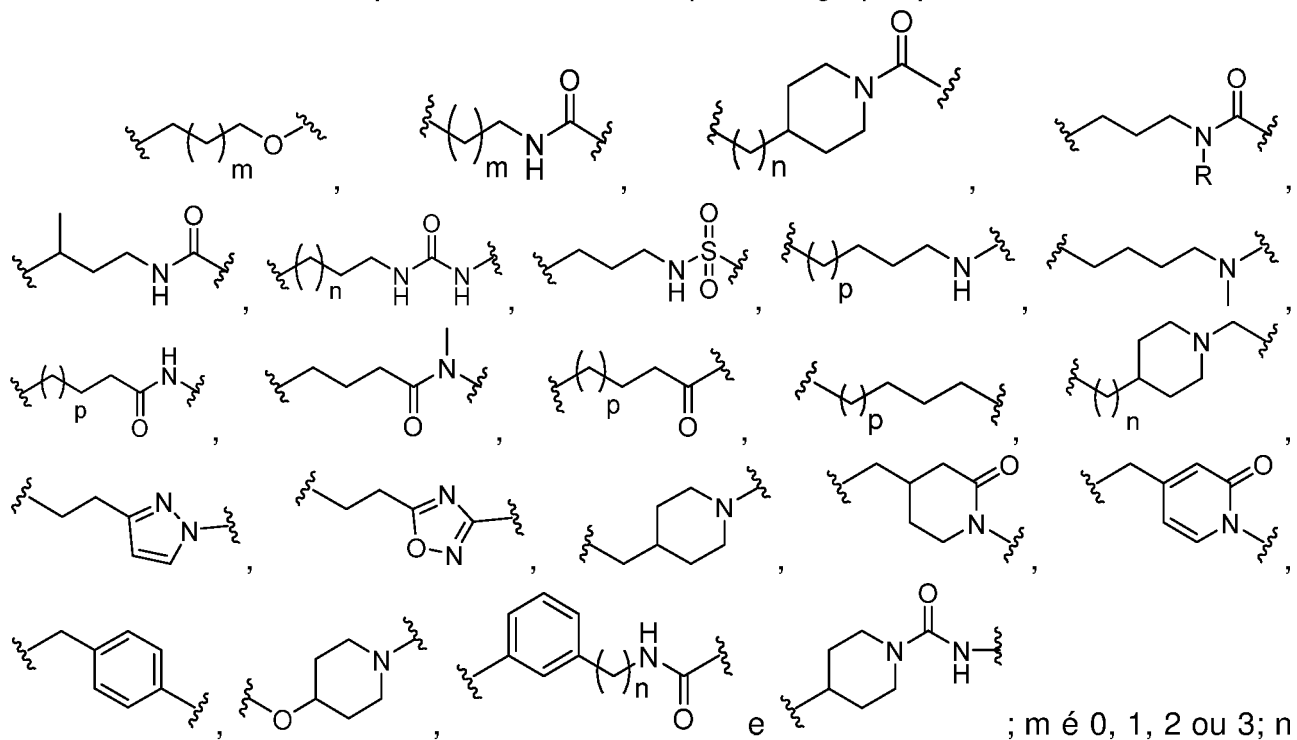
que pelo menos uma ocorrência de R_1 é metila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é alquilenol-OH. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é CH_2OH . Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é halogeneto. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é iodo, bromo, cloro ou flúor. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que pelo menos uma ocorrência de R_1 é iodo, bromo, cloro ou flúor, e as outras ocorrências de R_1 são hidrogênio. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que todas as ocorrências de R_1 são H.

[086] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que R é H, alquila ou arila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que R é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que R é metila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que R é fenila.

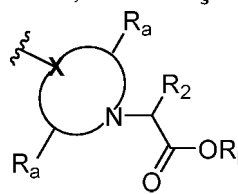
[087] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que B é alquilenol, -alquilenol-(O); -alquilenol-N(R)C(O)-, -alquilenol-(heterociclil)-C(O)-, -alquilenol-C(O)N(R)-, -alquilenol-C(O)-, -alquilenol-N(R)-, -alquilenol-N(R)C(O)N(R)-, -alquilenol-N(R)SO₂-, -alquilenol-(aril)-, -alquilenol-(heterociclil)-, -alquilenol-(heterociclil)-alquilenol, -aril-alquilenol-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-

, -(heterociclil)-alquileno-, -heterociclil-alquileno-N(R)C(O)-; -heterociclil-C(O)N(R)-, -O-heterociclil-; -alquileno-O-; -heterociclil-C(O)-; cicloalquileno; ou clicloalquileno-O-.

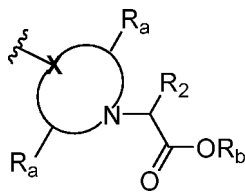
[088]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que B é selecionado a partir do grupo que consiste em:



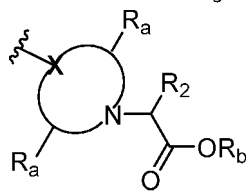
[089]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos

acima mencionados, em que  é um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros substituído por uma ou mais ocorrências de R₁.

[090]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos



acima mencionados, em que é um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros não substituído. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um



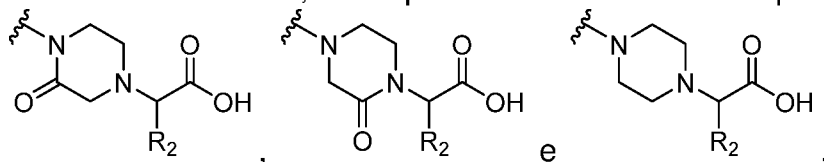
dos compostos acima mencionados, em que é um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros substituído por uma ou mais ocorrências de R₁, em que R₁ é.

[091]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que X é N.

[092]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que ambas ocorrências de R_a são H.

[093]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_b é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_b é (C₁-C₆)alquila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_b é metila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_b é etila.

[094]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que C é selecionado a partir do grupo que consiste em:

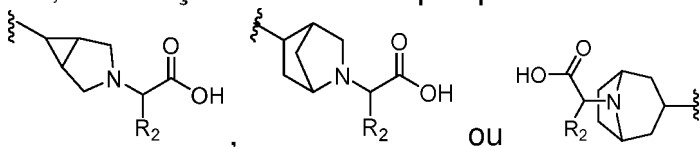


[095]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que X é C(R_c).

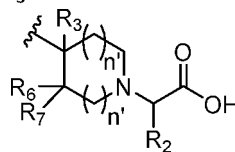
[096]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_c é H, alquila, arila, OH ou halogeneto. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_c é H.

[097]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que ambas ocorrências de R_a são tomadas em conjunto e formam uma ligação ou uma ponte (C₁-C₄)-alquilenos.

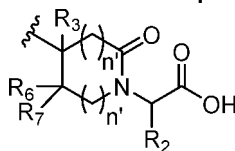
[098]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que C é



[099]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que C representa



Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que C representa

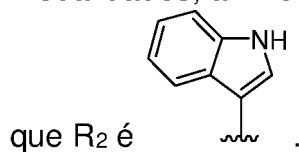


[0100]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é H, alquila, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, cicloalquila, -alquilenos-alcóxi, alquilenos-arila ou heterocicloalquila.

[0101]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é H, (C₁-C₄)alquila, ciclopropila, CH₂OMe, fenila, -CH₂Ph, piridinila ou indolila.

[0102]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos

acima mencionados, em que R_2 é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é Me. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é fenila não substituída. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é fenila substituída. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que a fenila substituída é substituída por uma ou mais ocorrências independentes de alcóxi, halogeneto, $-C(O)NH_2$ ou $-C(O)$ alquila. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que a fenila substituída é substituída por pelo menos um halogeneto. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que o halogeneto é Cl. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é piridinila não substituída. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_2 é piridinila substituída. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que a piridinila substituída é substituída por NH_2 ou OH. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em



[0103] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_3 é H, halogeneto, CF_3 , alquila, alquilenos, alcóxi, arila, hidroxila ou alcóxi.

[0104] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_3 é H, halogeneto, Me, OMe ou Ph. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em

que R_3 é iodo, bromo, cloro ou flúor. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_3 é H.

[0105]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_6 é H, halogeneto, CF_3 , alquila, alquilen-alcóxi, arila, hidroxila ou alcóxi. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_6 é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_6 é OMe. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_6 é Me.

[0106]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_7 é H, halogeneto, CF_3 , alquila, alquilen-alcóxi, arila, hidroxila ou alcóxi.

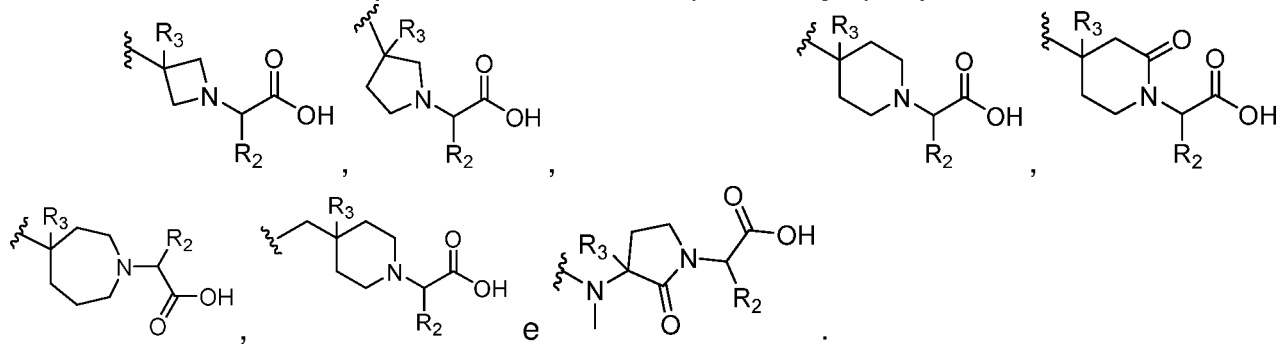
[0107]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_7 é H. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_7 é OMe. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_7 é Me. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_7 é CH_2OH .

[0108]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que R_3 é H ou F, R_6 é H e R_7 é H ou CH_2OH .

[0109]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que apenas uma ocorrência de n' é 0. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que pelo menos uma ocorrência de n' é 0. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que ambas ocorrências de n' são 0. Em

certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que apenas uma ocorrência de n' é 1. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que pelo menos uma ocorrência de n' é 1. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que ambas ocorrências de n' são 1. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que apenas uma ocorrência de n' é 2. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que pelo menos uma ocorrência de n' é 2. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que ambas ocorrências de n' são 2. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos acima mencionados, em que uma ocorrência de n' é 0 e uma ocorrência de n' é 1.

[0110] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que C é selecionado a partir do grupo que consiste em:

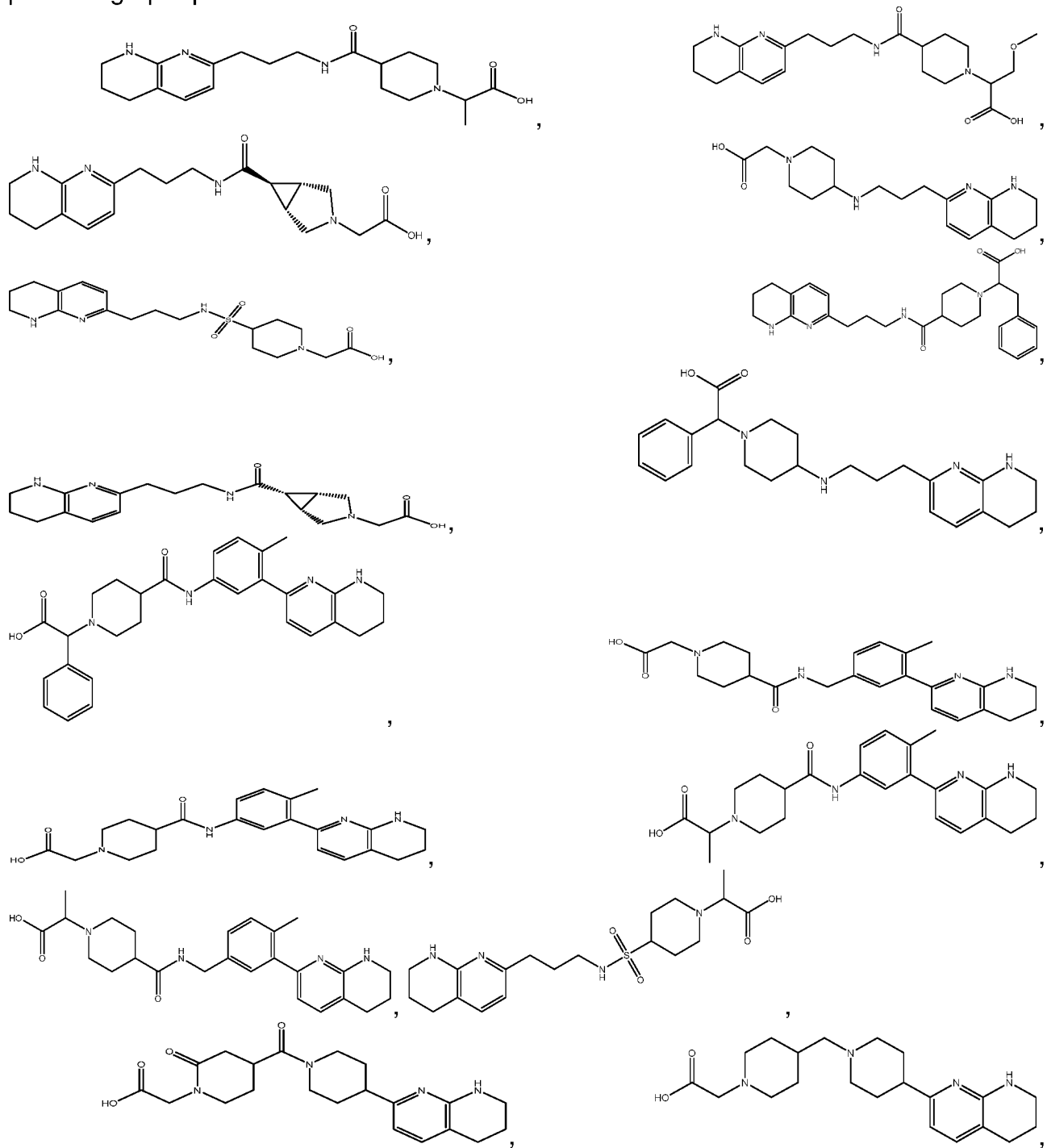


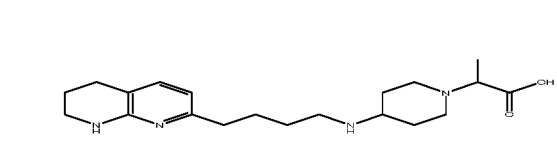
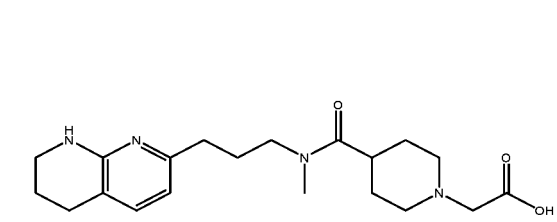
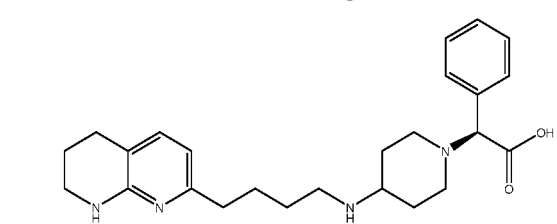
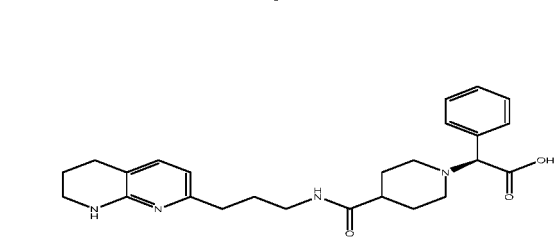
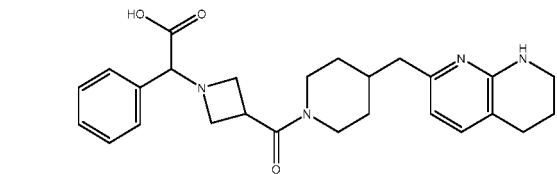
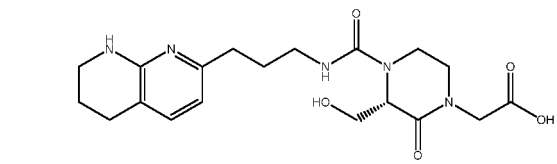
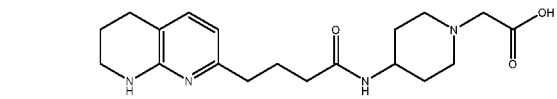
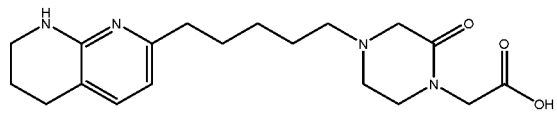
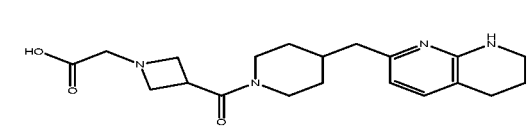
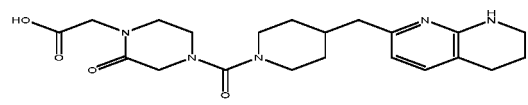
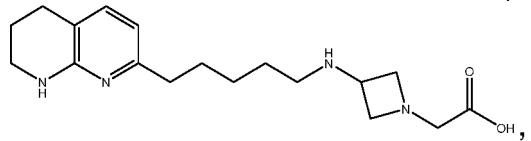
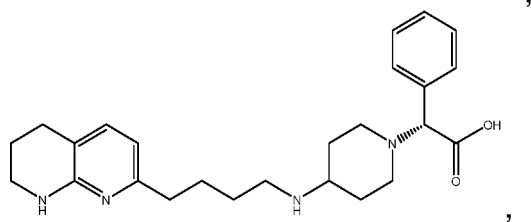
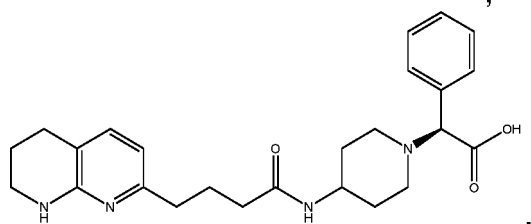
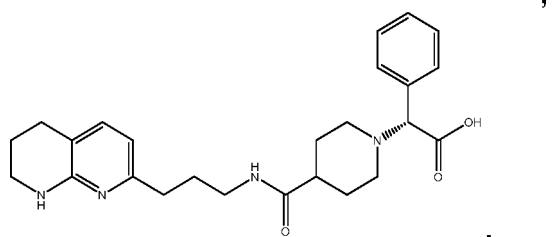
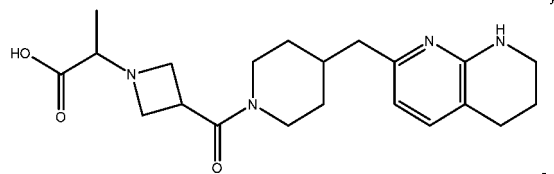
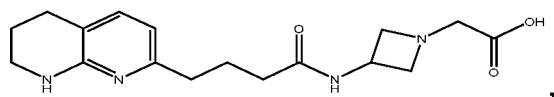
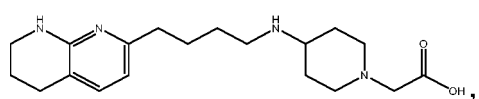
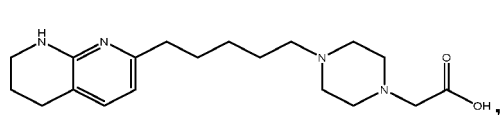
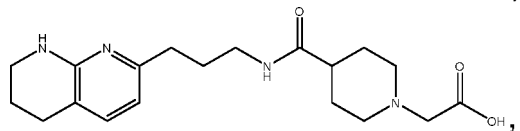
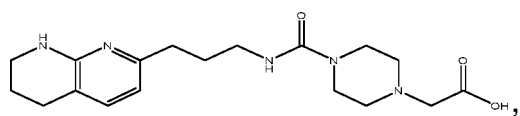
[0111] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos mencionados acima, em que o substituinte opcional, quando presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em alcóxi, éster alquílico, alquilcarbonila, hidroxialquila, ciano, halo, amino, amido, cicloalquila, arila, haloalquila, nitro, hidróxi, alcóxi, arilóxi, alquila, alquiltio e cianoalquila.

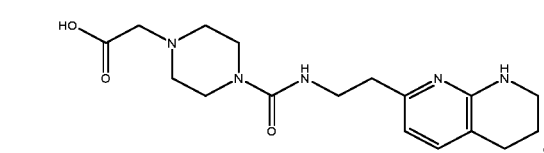
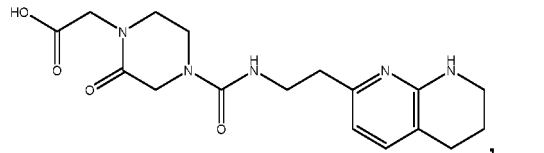
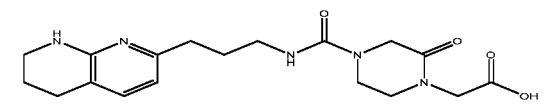
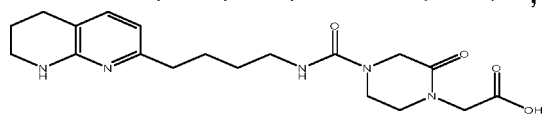
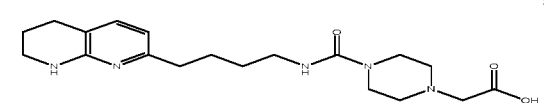
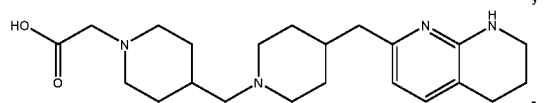
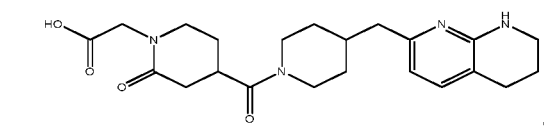
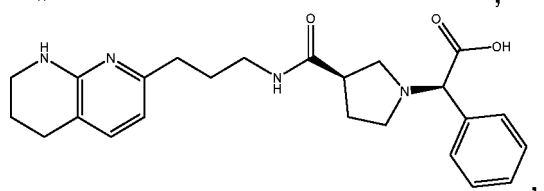
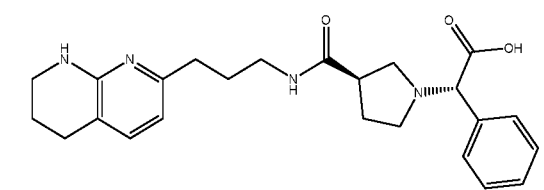
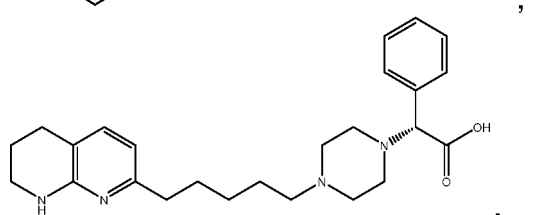
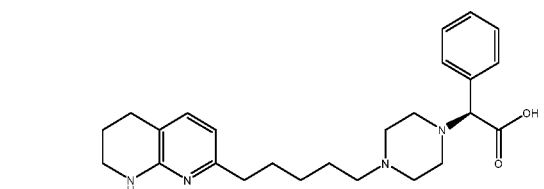
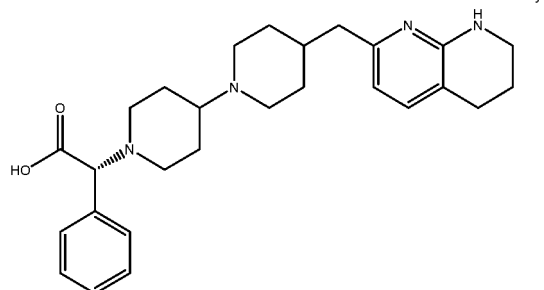
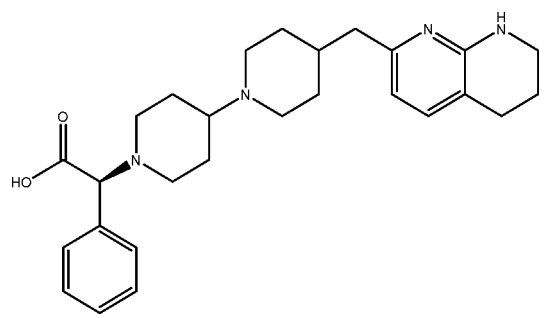
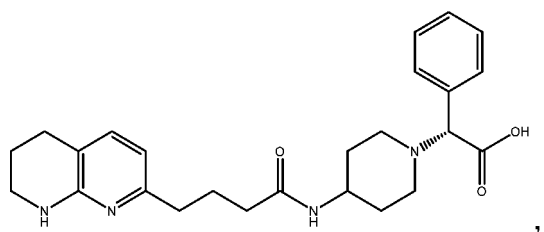
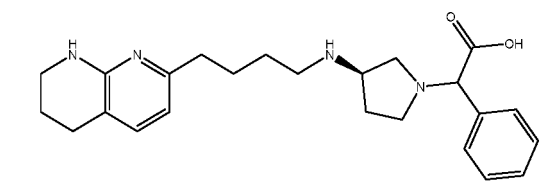
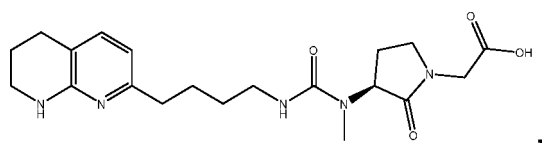
[0112] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos compostos

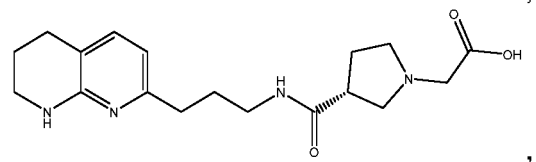
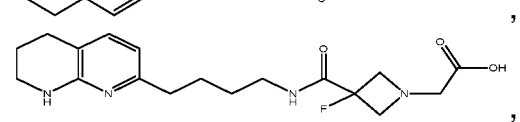
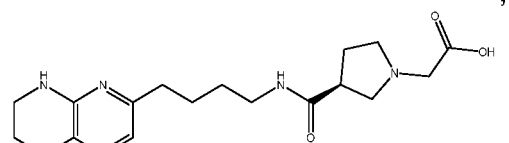
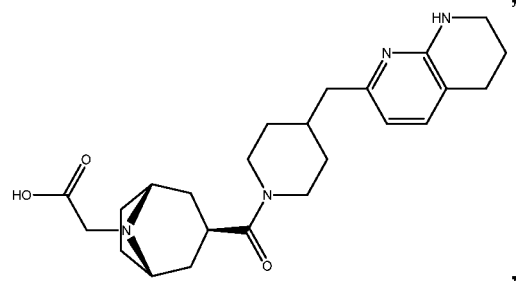
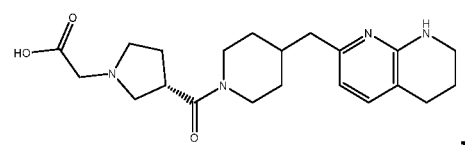
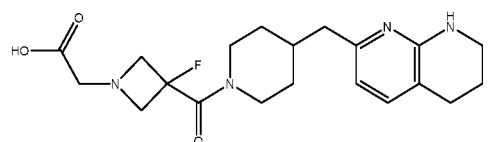
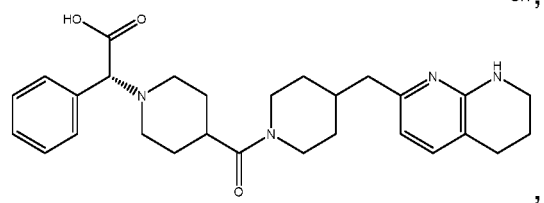
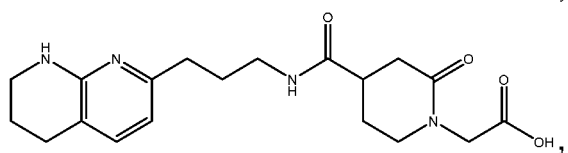
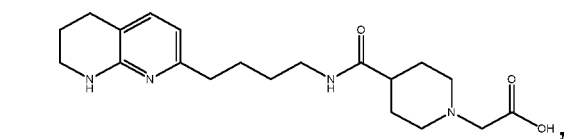
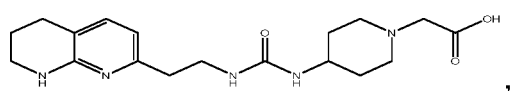
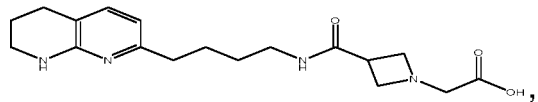
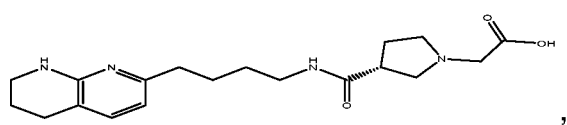
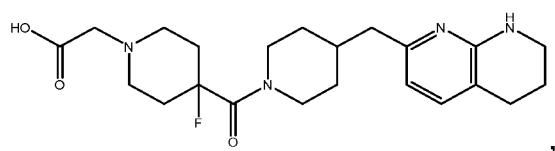
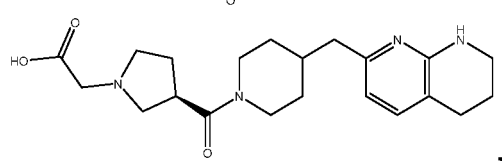
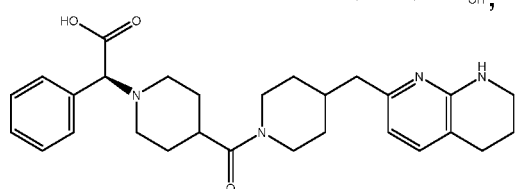
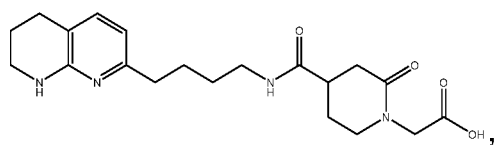
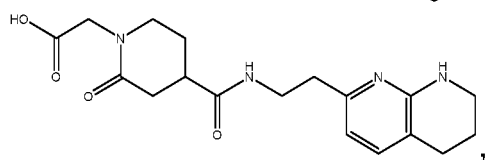
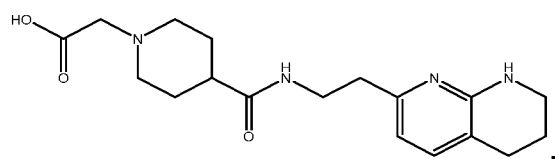
mencionados acima, em que o composto é um sal farmacologicamente aceitável.

[0113] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

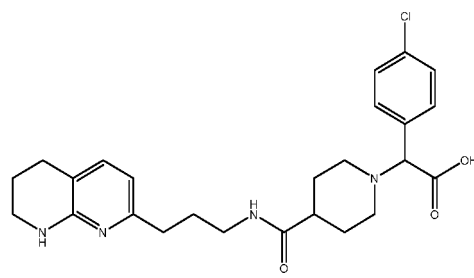
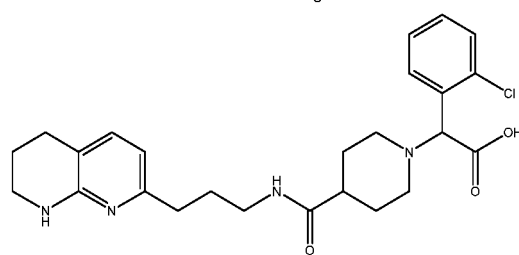
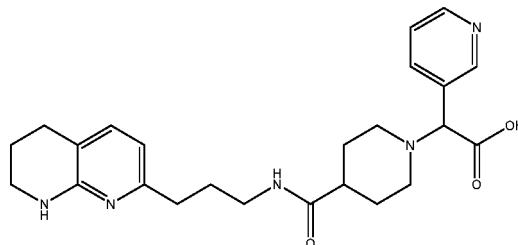
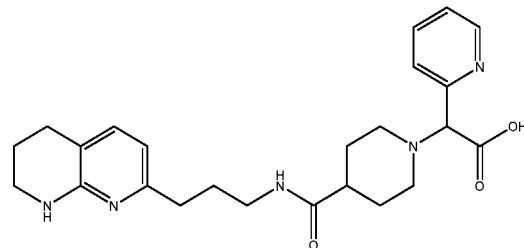
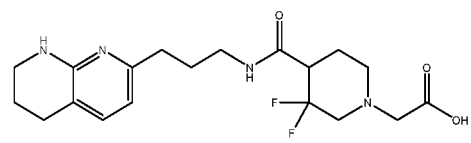
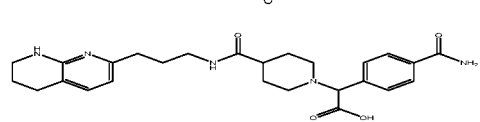
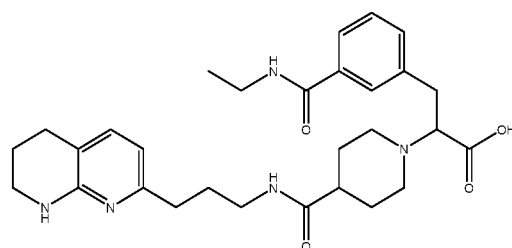
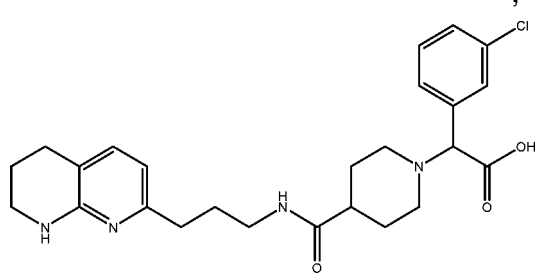
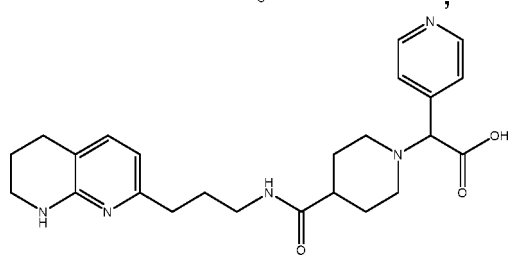
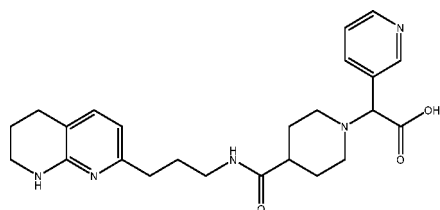
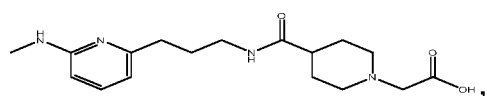
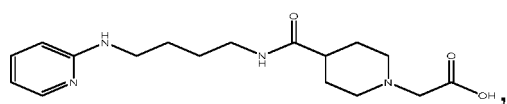
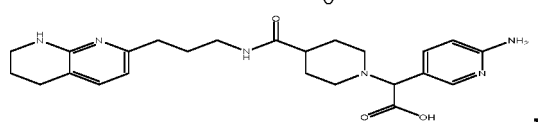
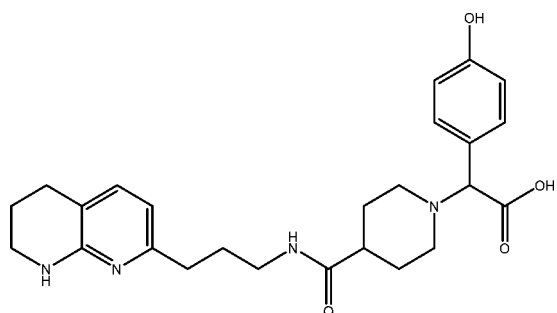


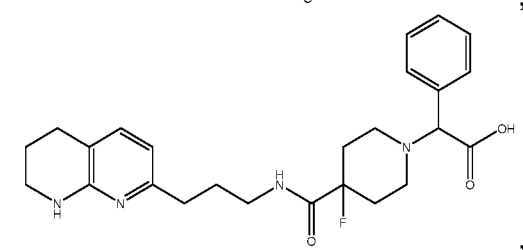
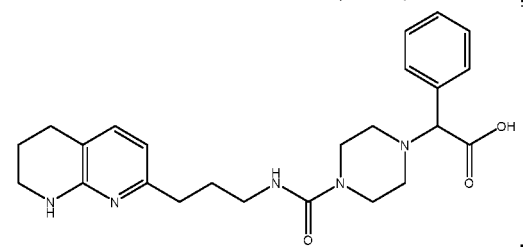
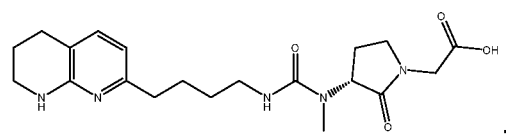
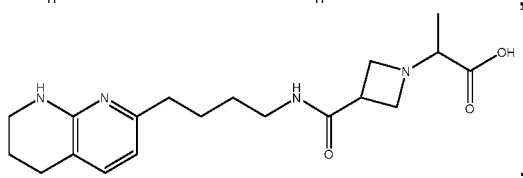
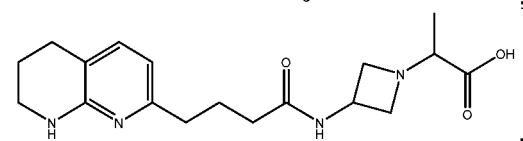
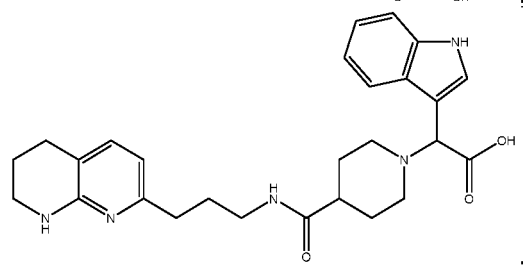
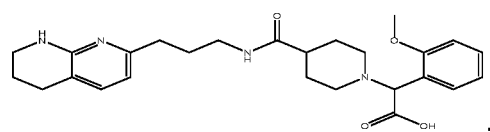
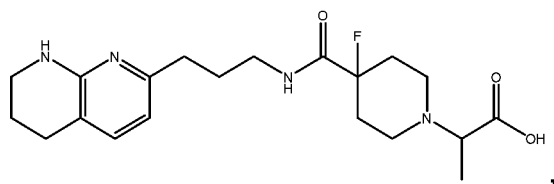
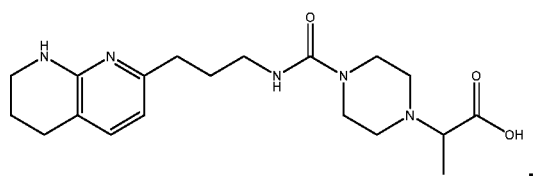
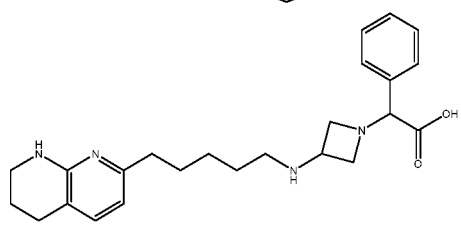
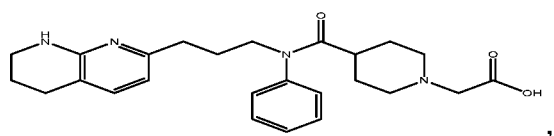
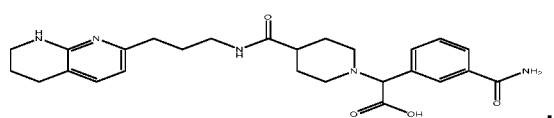
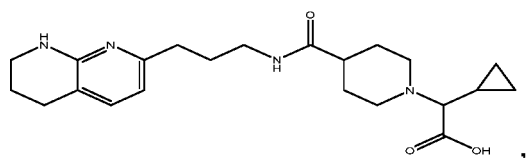
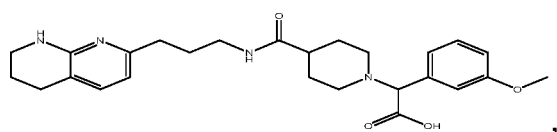


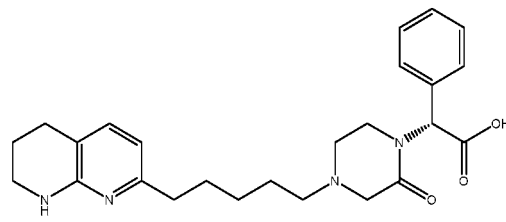
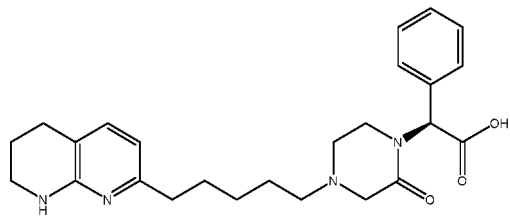
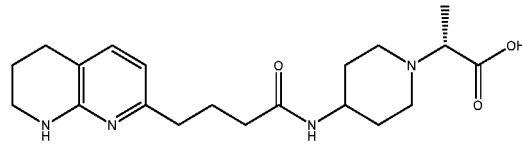
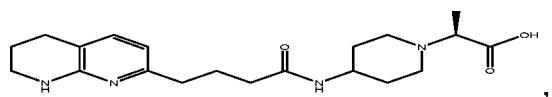
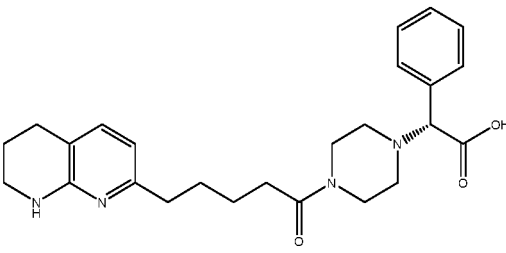
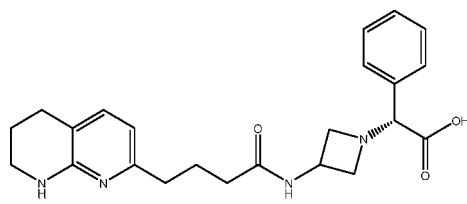
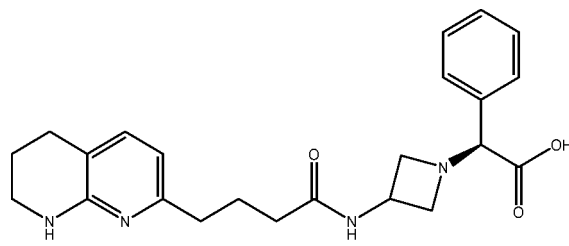
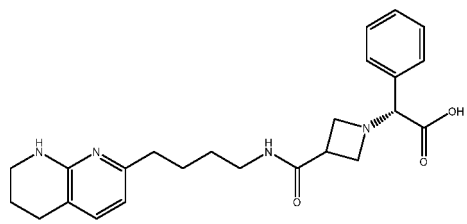
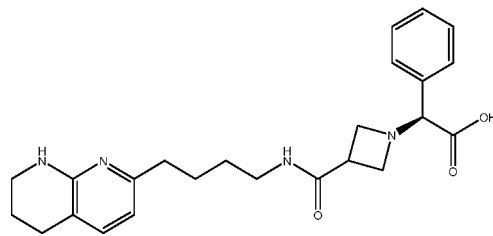
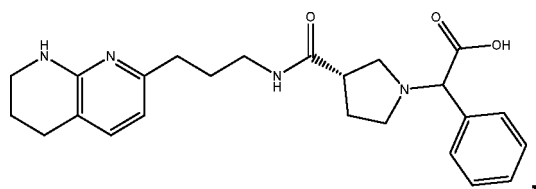
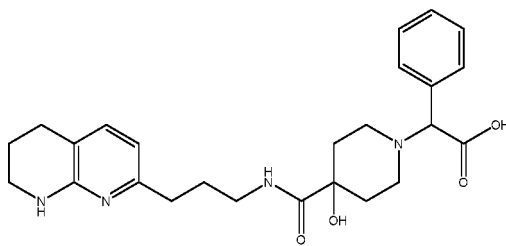
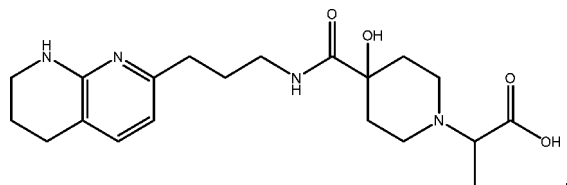
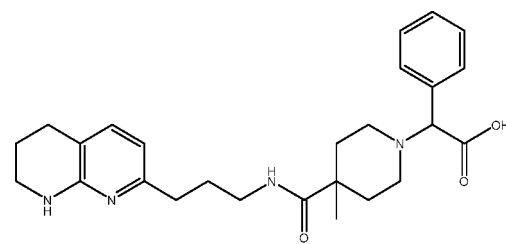
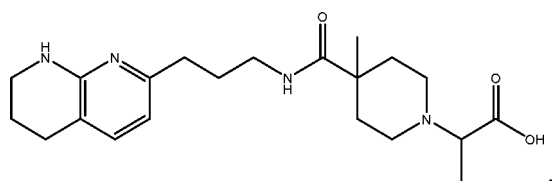


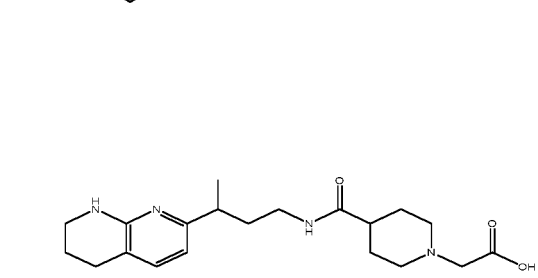
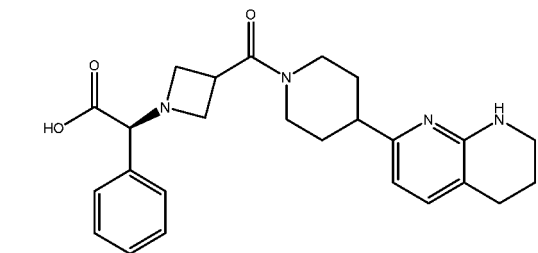
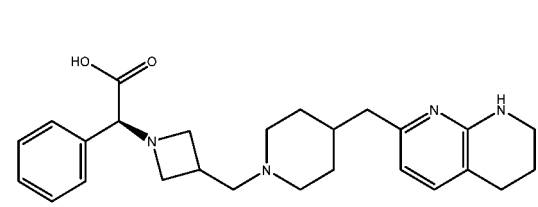
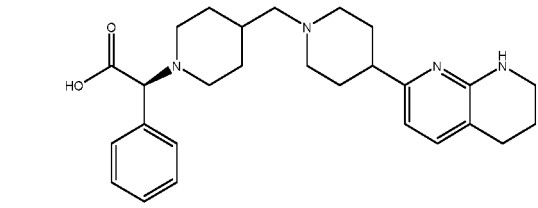
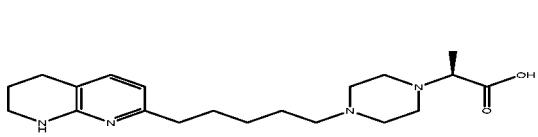
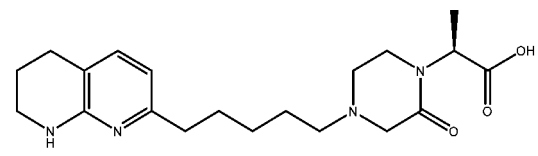
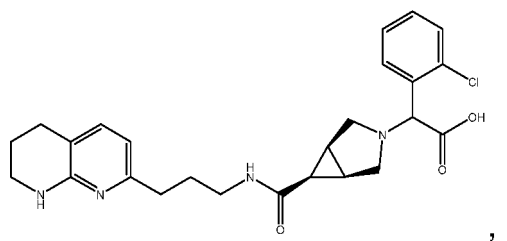
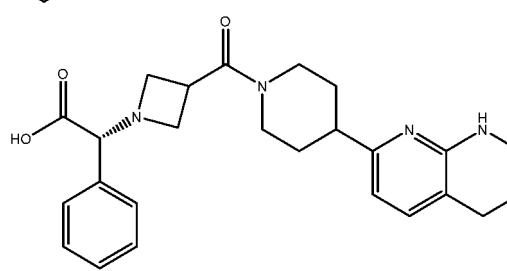
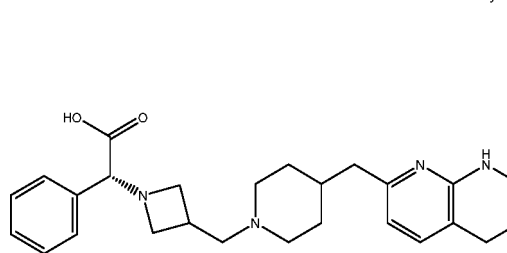
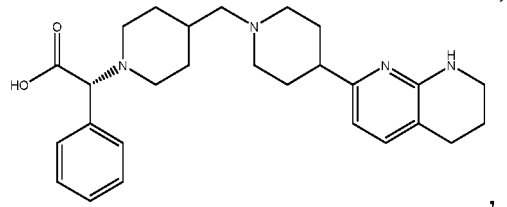
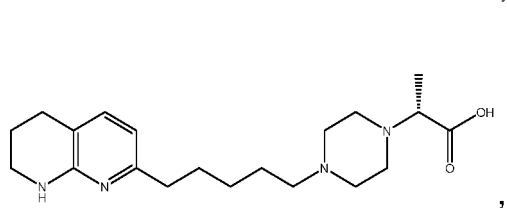
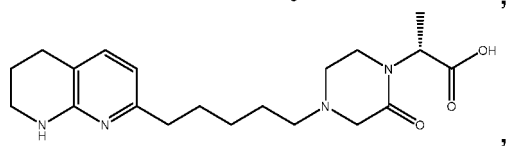
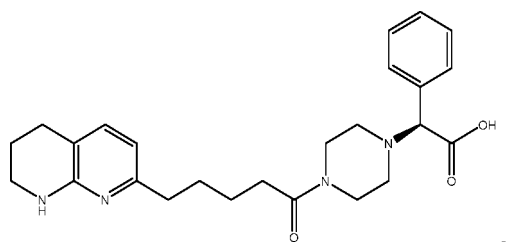


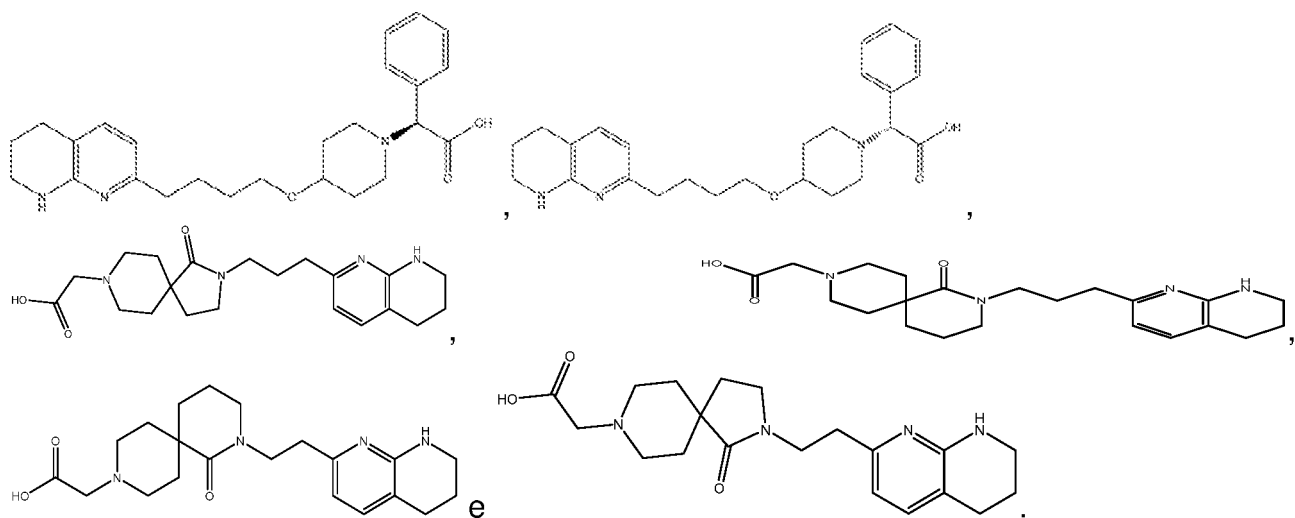






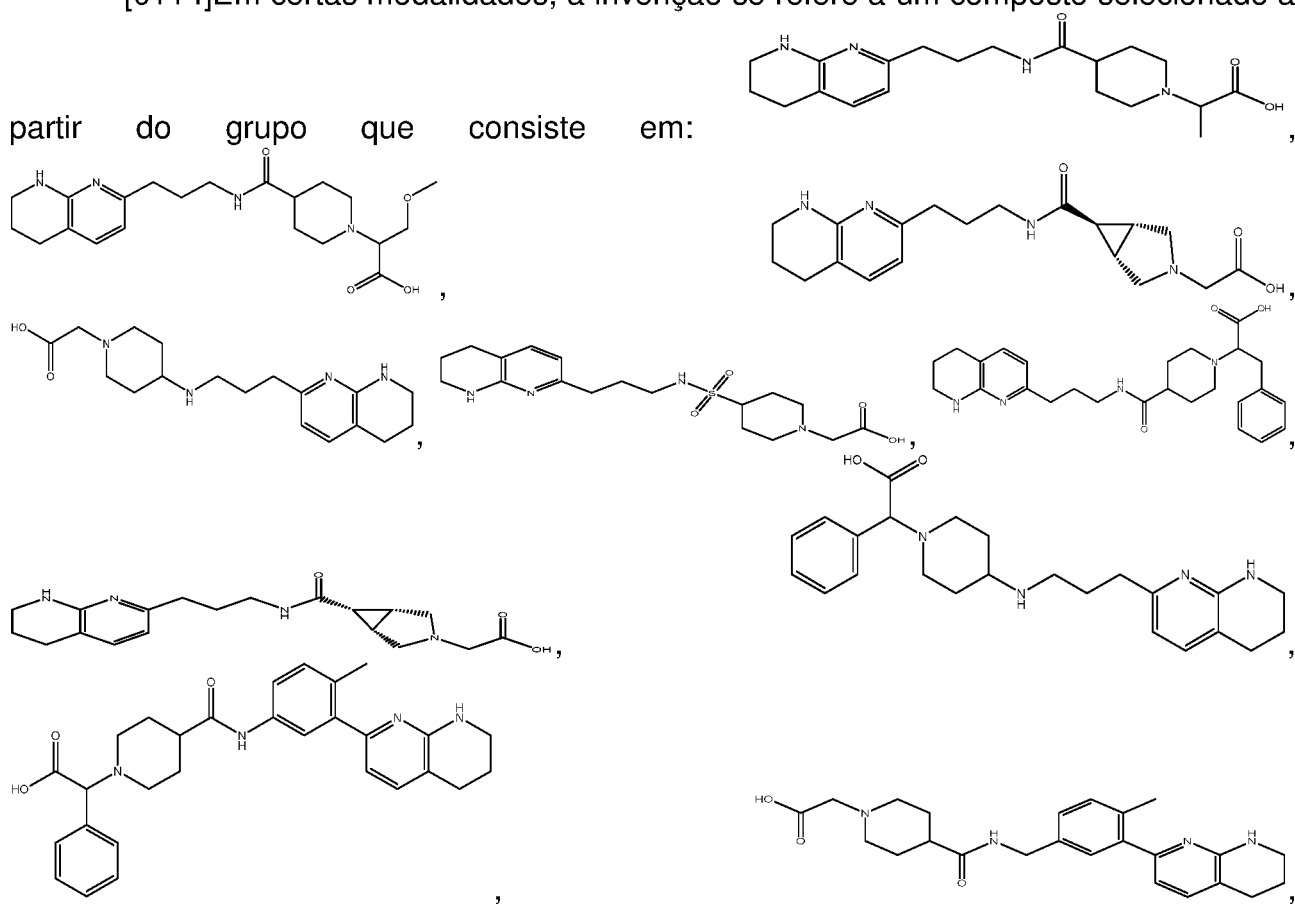


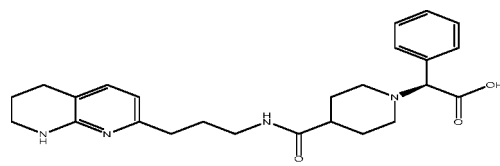
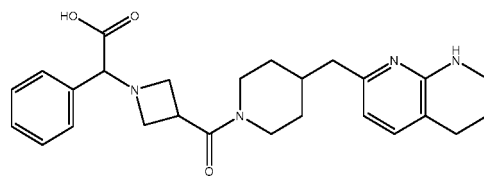
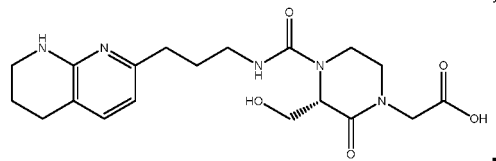
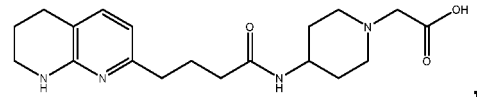
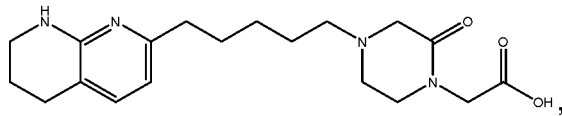
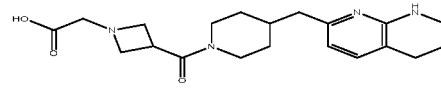
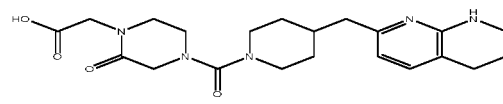
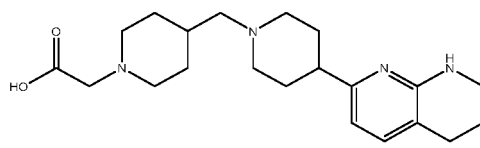
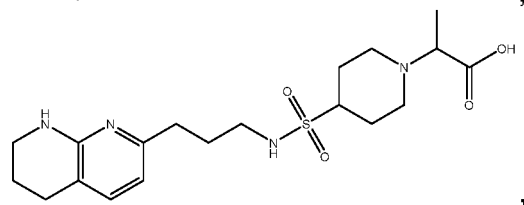
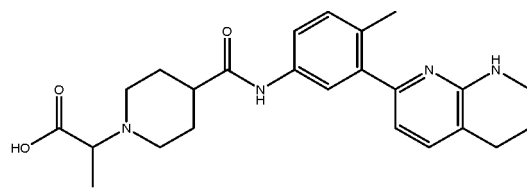
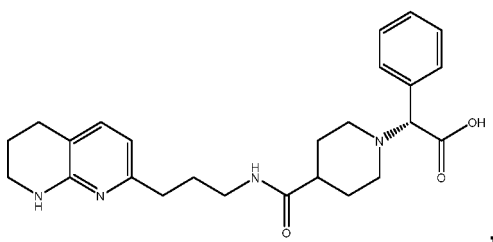
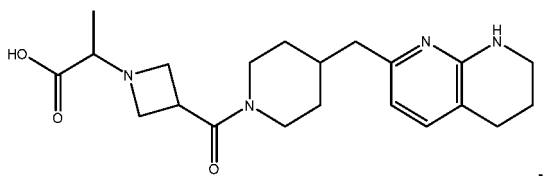
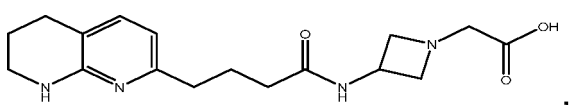
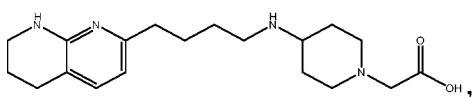
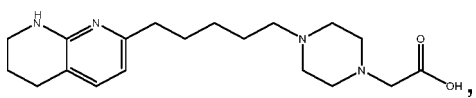
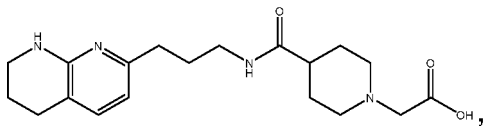
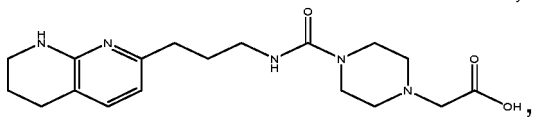
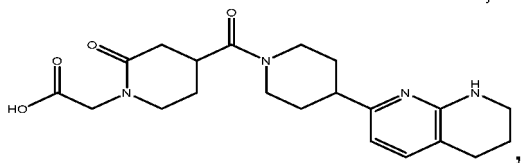
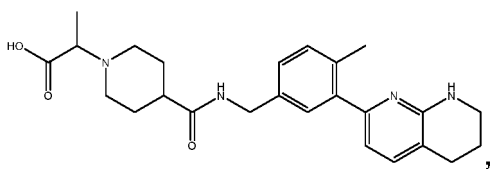
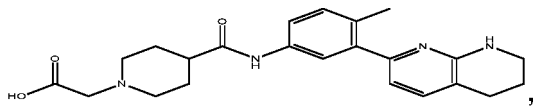


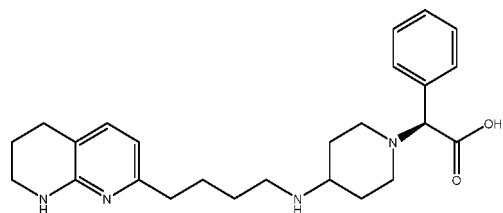
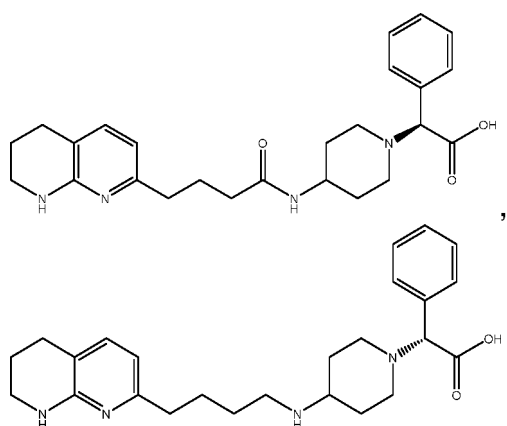


[0114] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a

partir do grupo que consiste em:

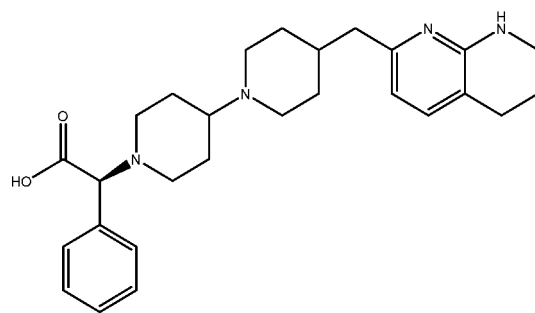
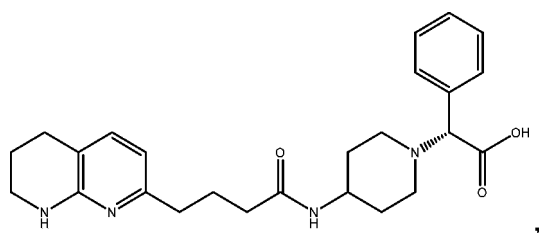
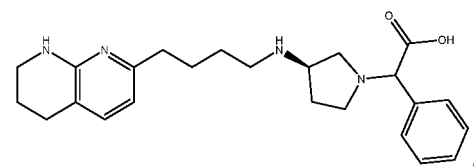
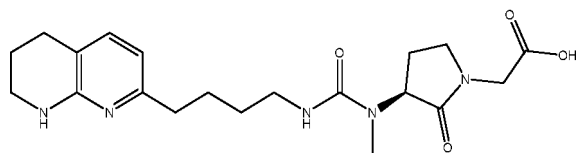
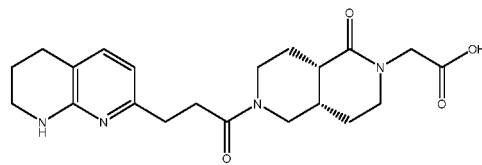
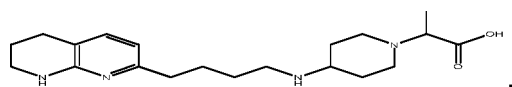
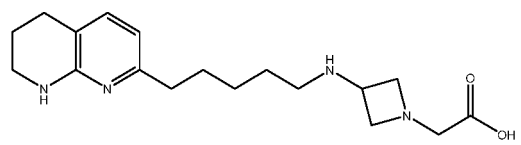
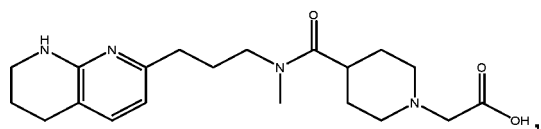


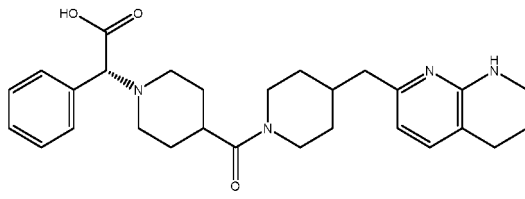
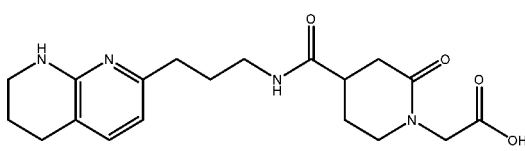
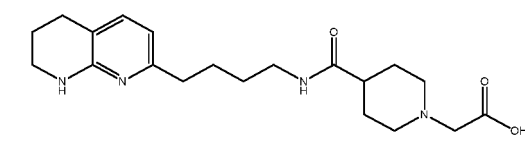
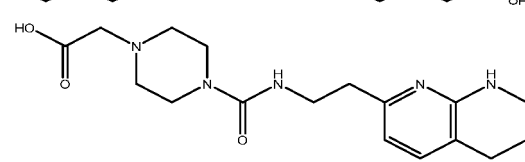
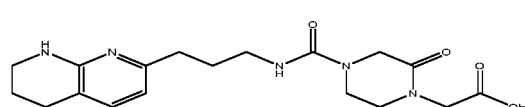
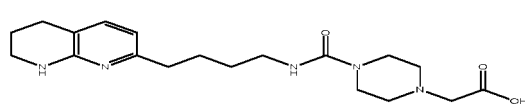
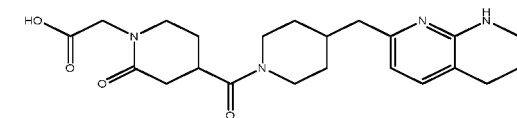
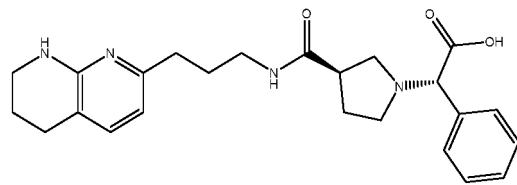
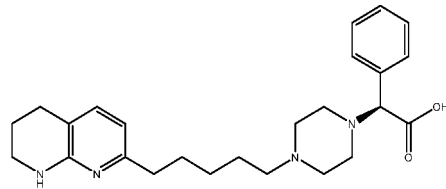
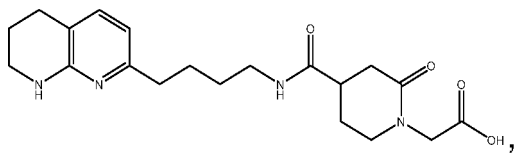
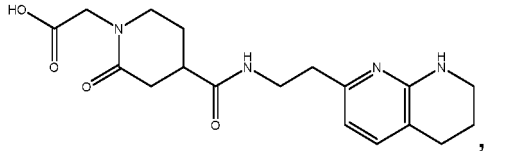
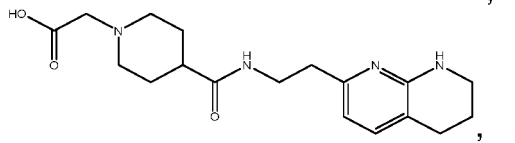
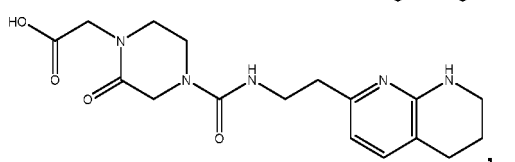
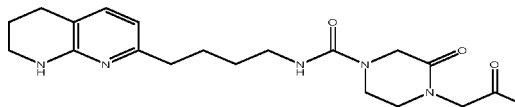
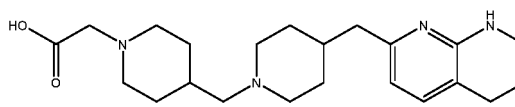
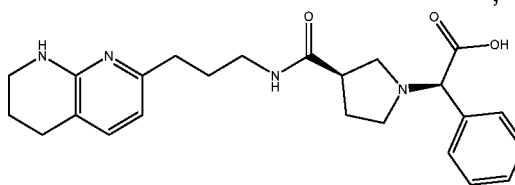
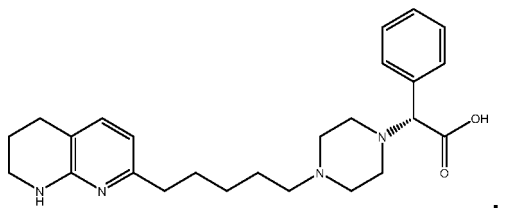
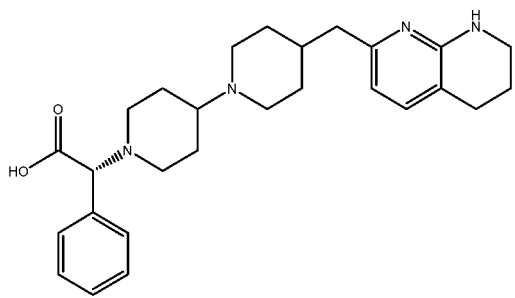


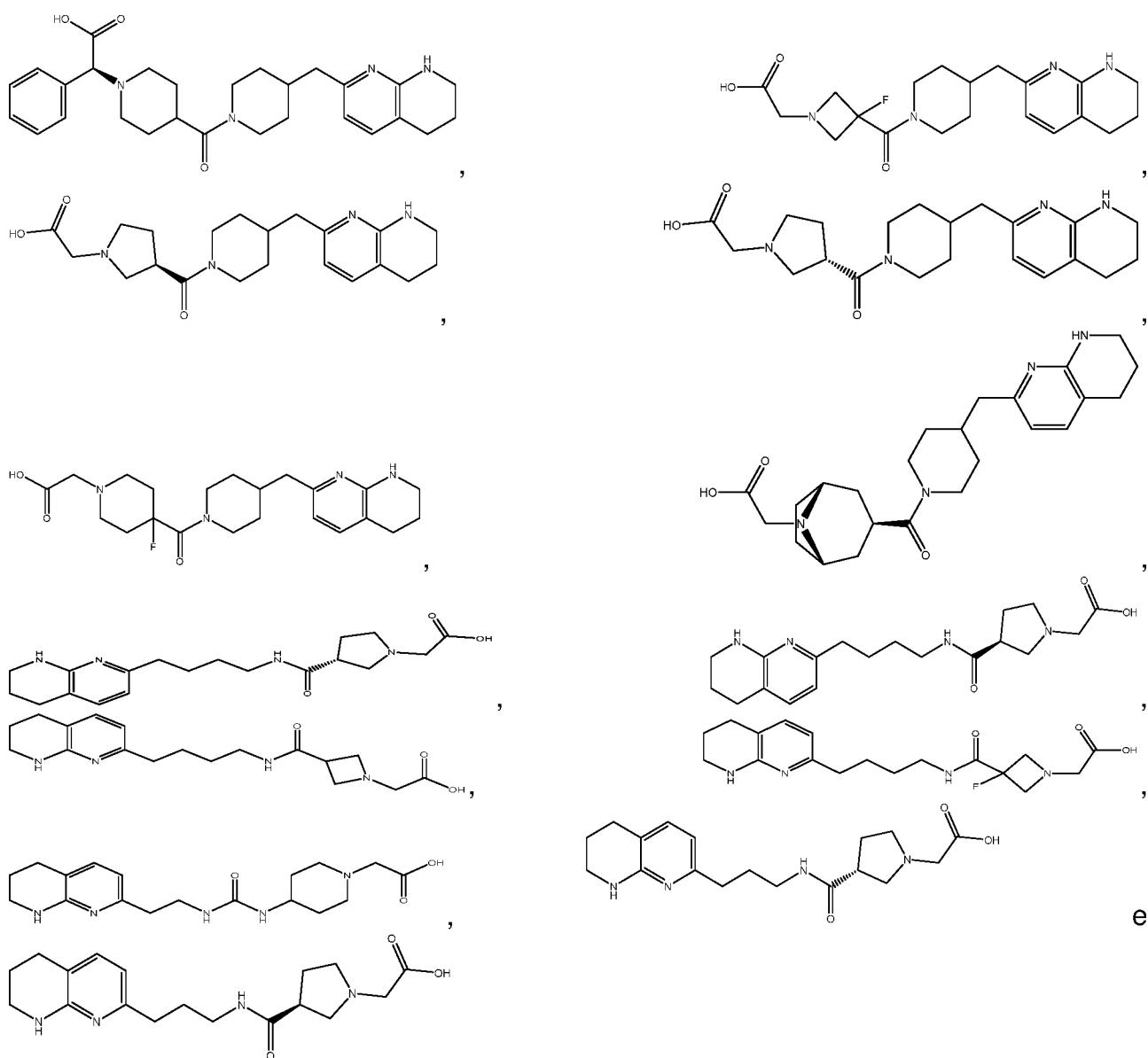


e

[0115] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

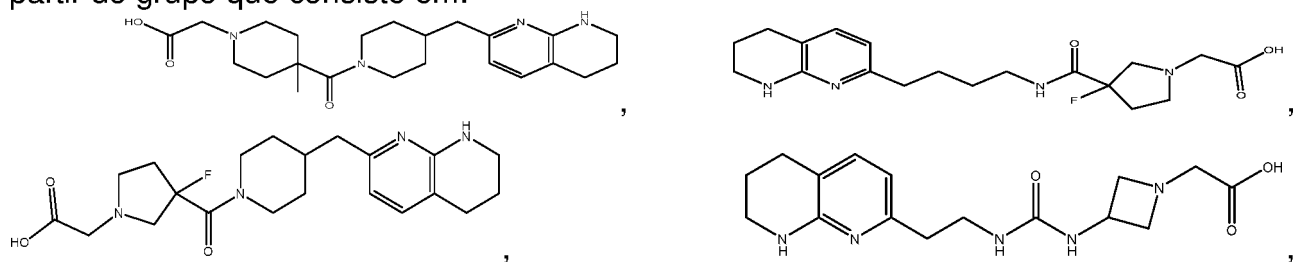


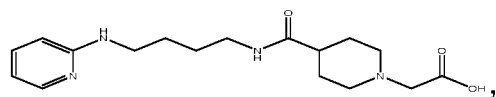
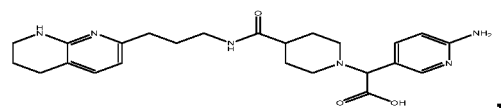
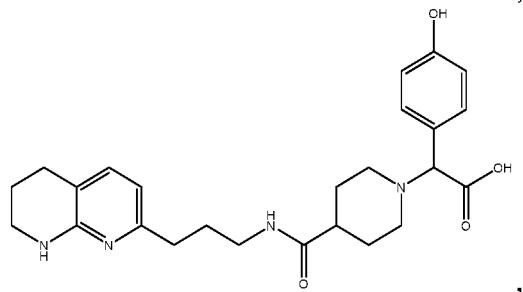
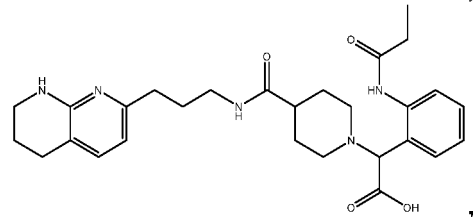
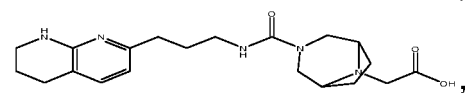
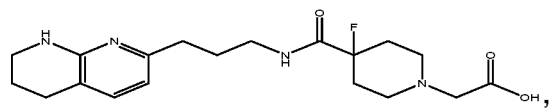
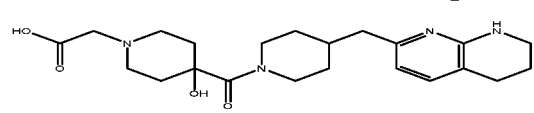
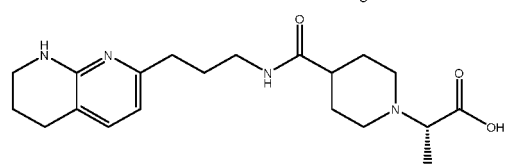
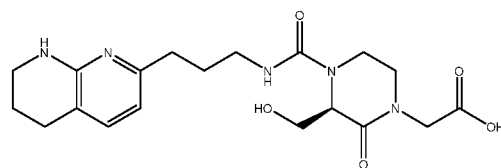
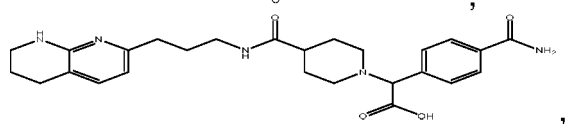
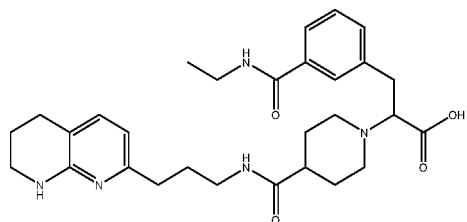
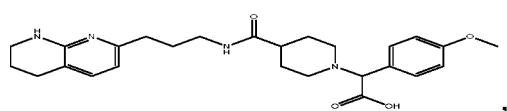
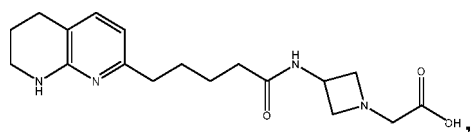
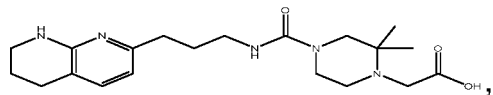
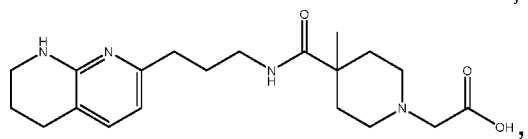
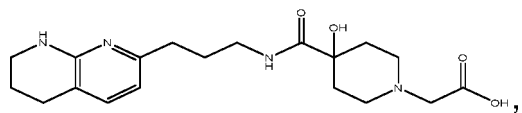
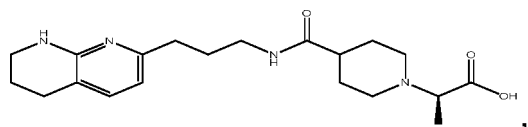
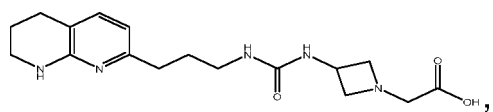




e

[0116] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

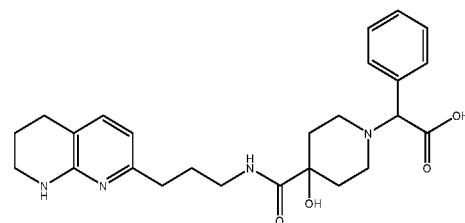
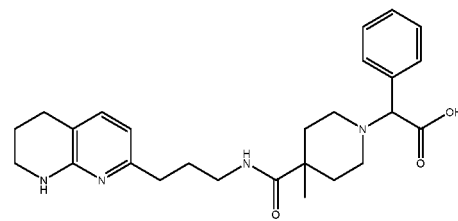
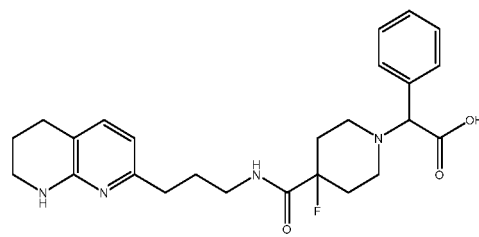
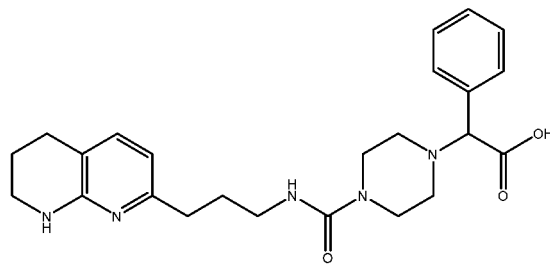
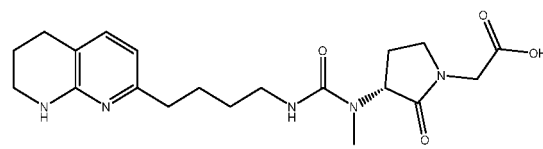
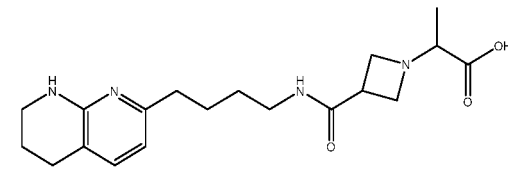
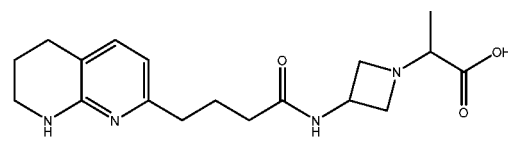
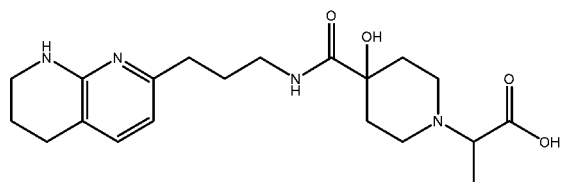
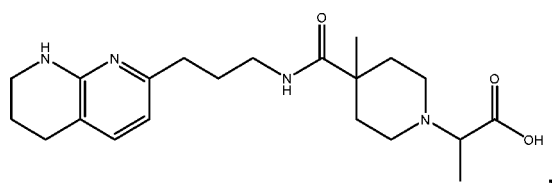
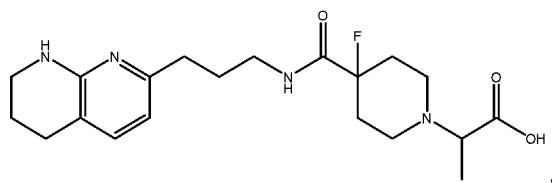
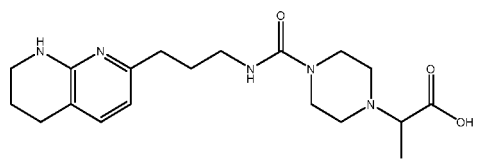
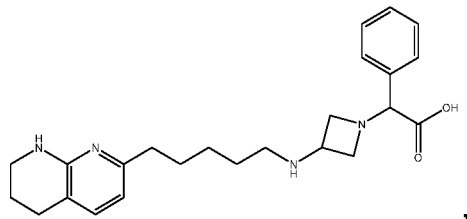
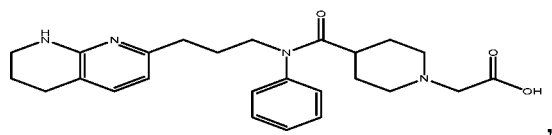
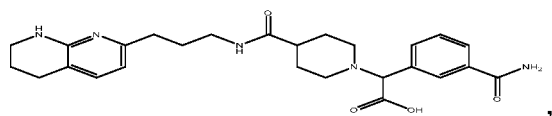


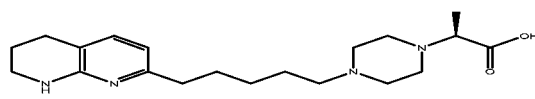
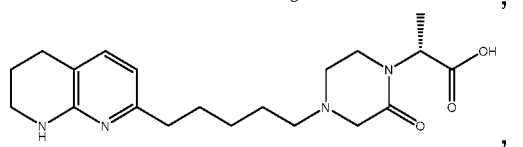
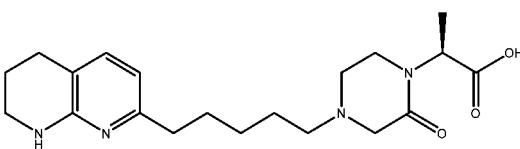
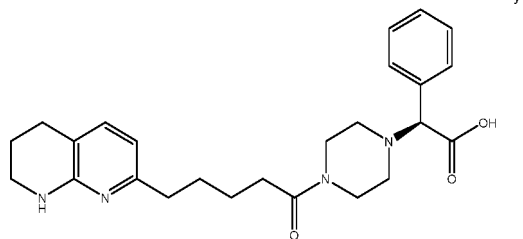
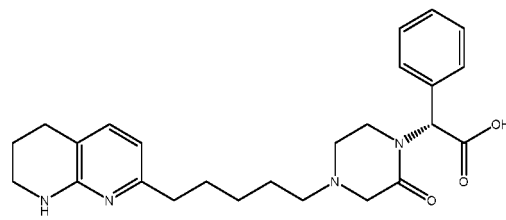
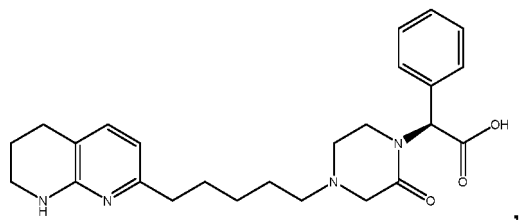
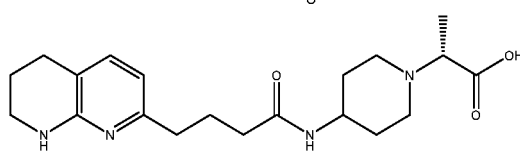
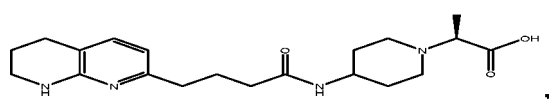
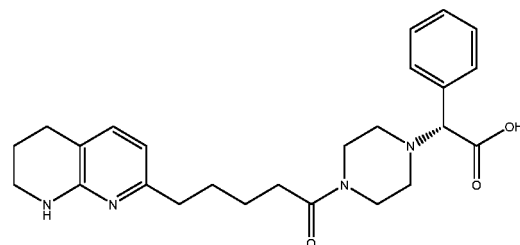
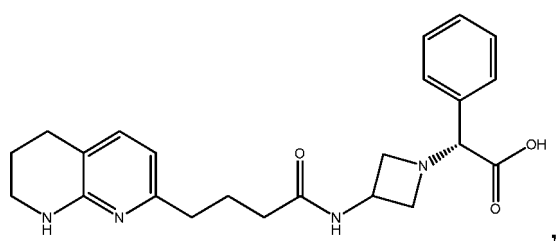
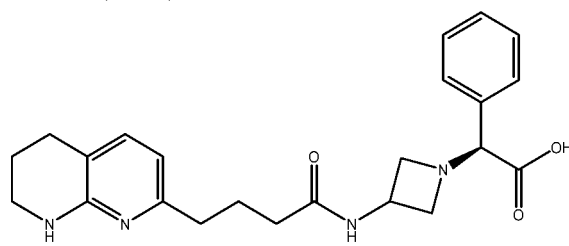
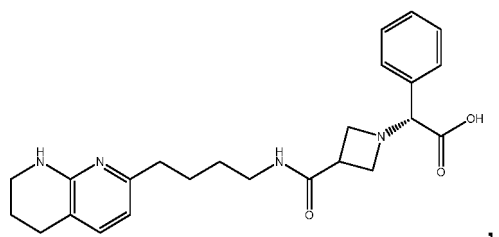
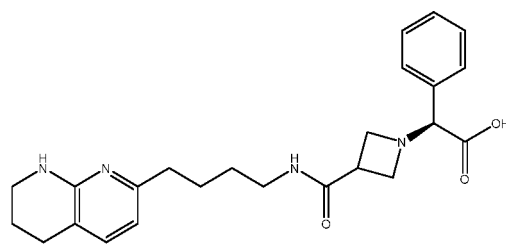
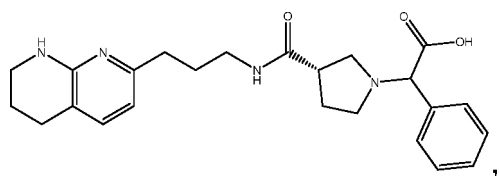


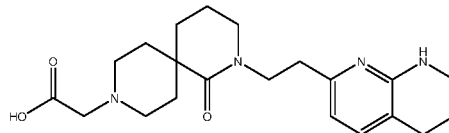
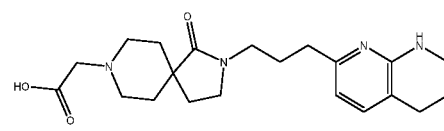
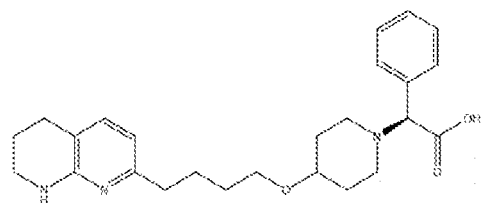
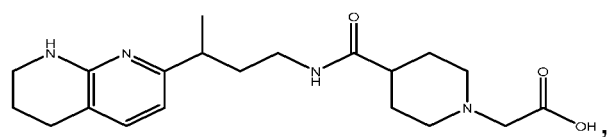
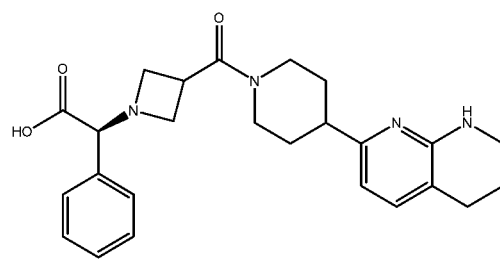
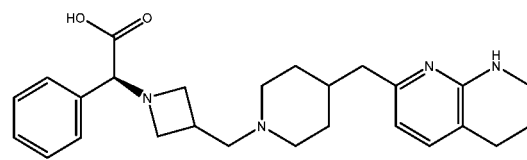
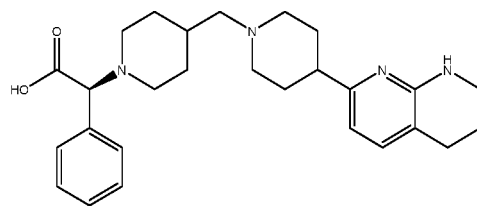
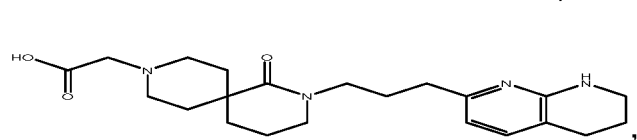
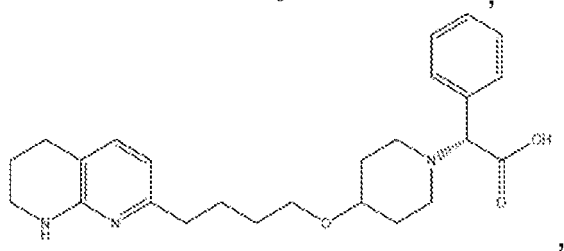
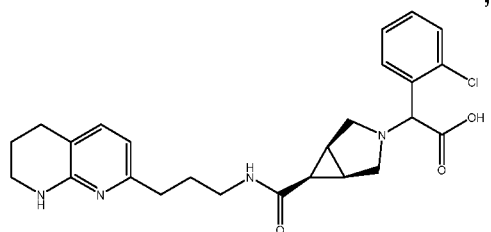
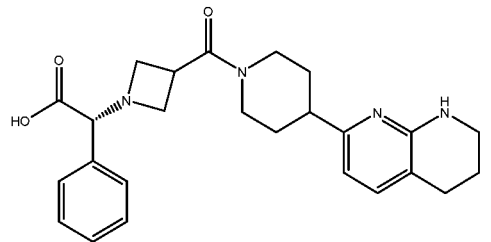
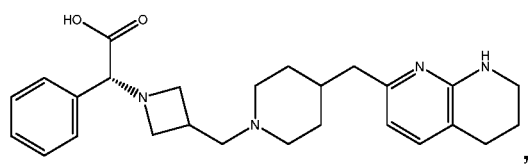
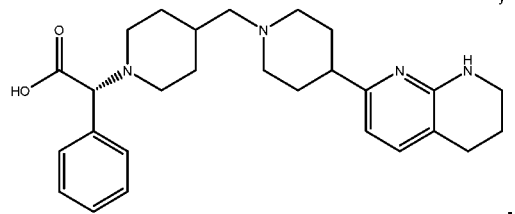
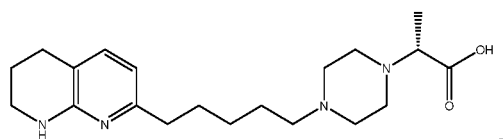


e

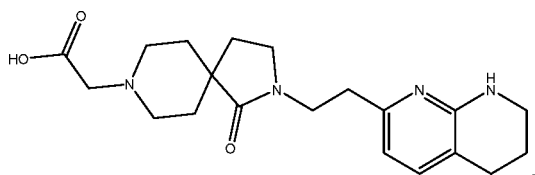




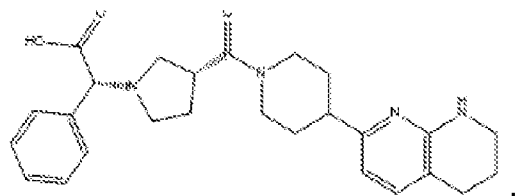
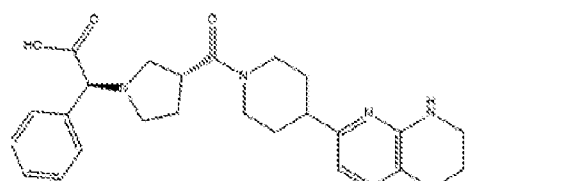
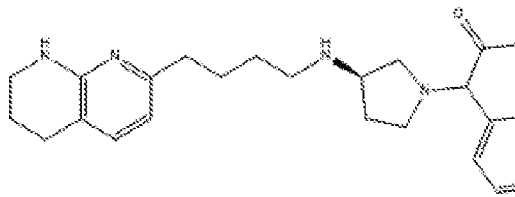
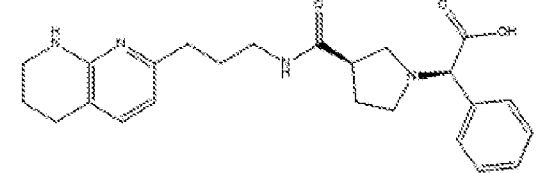
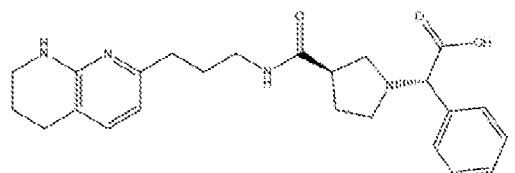
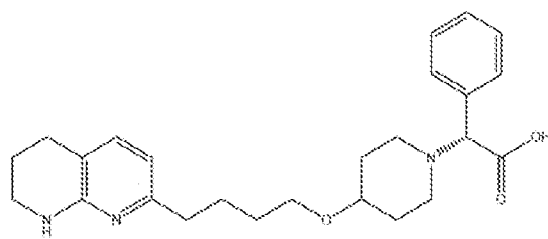
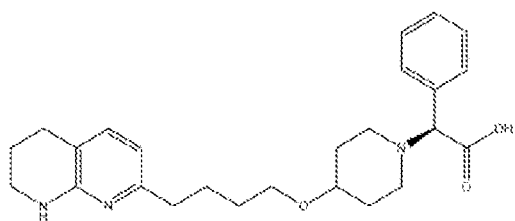
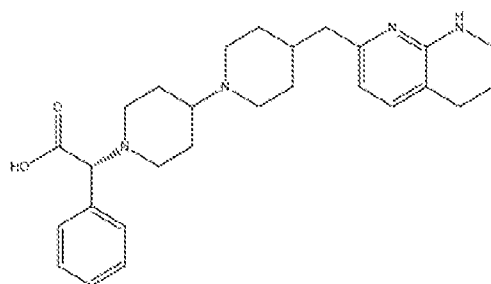
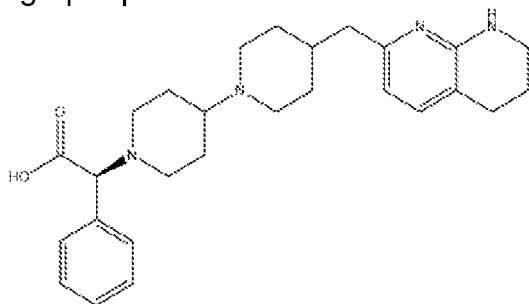




e

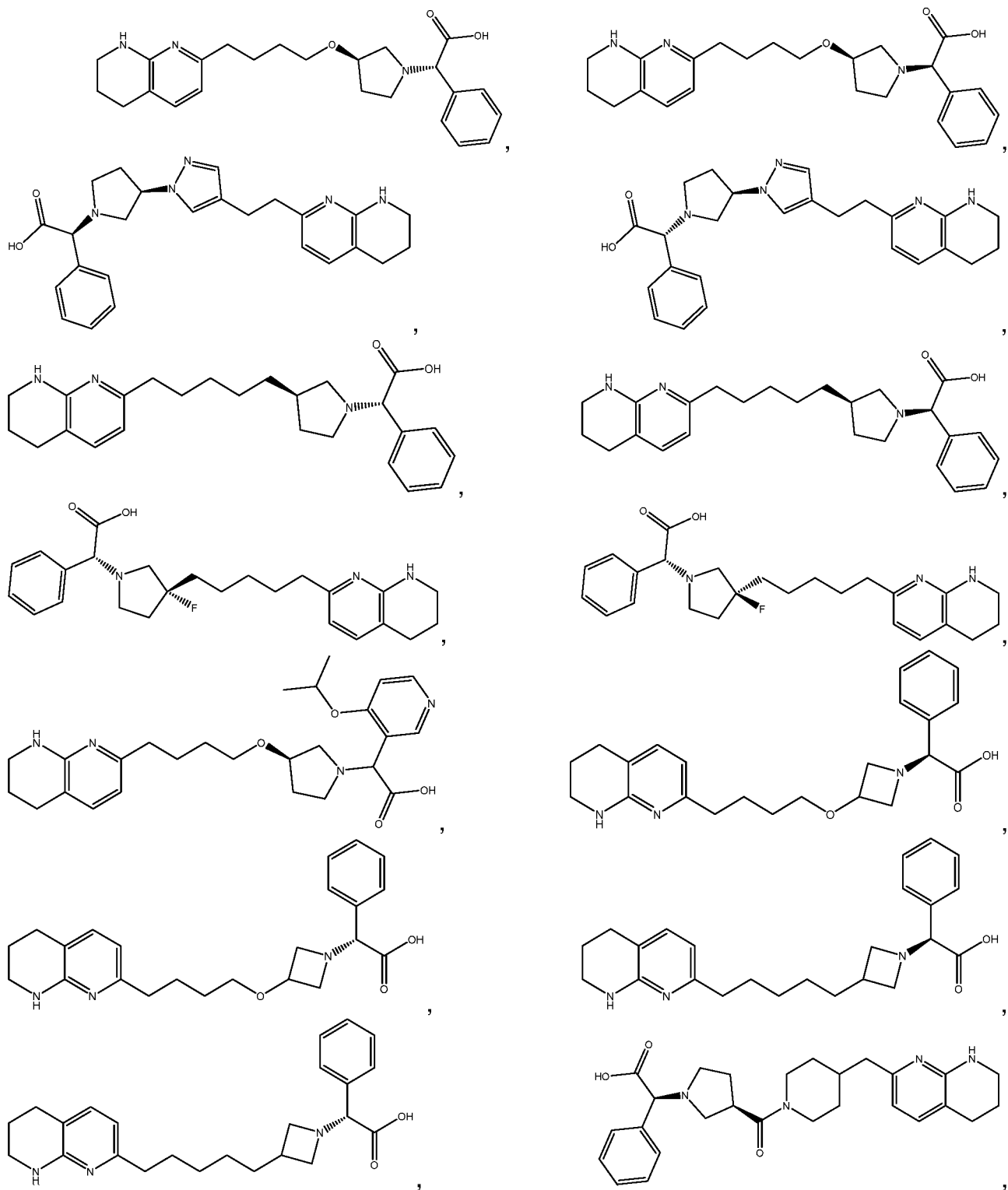


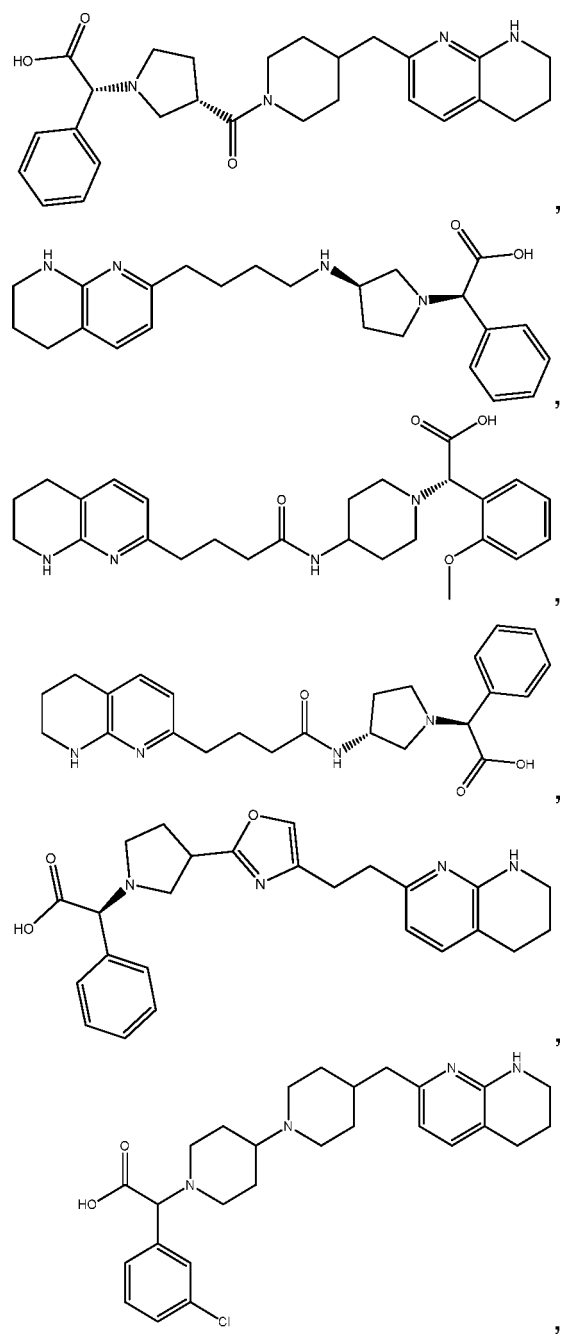
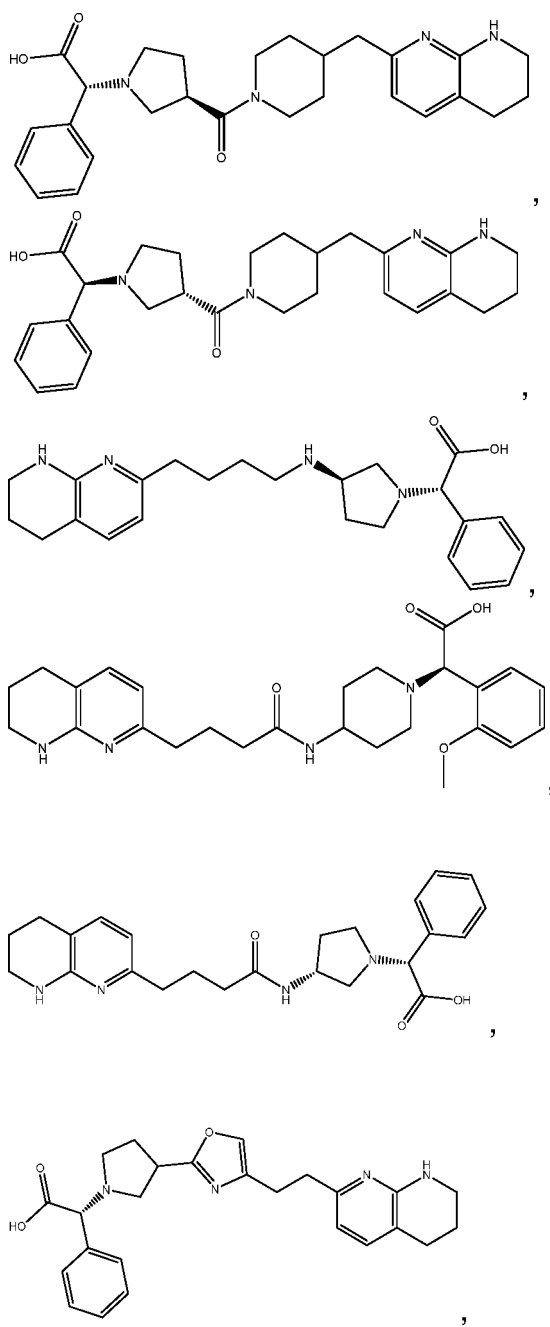
[0118] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

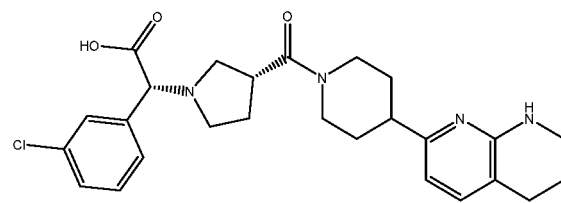
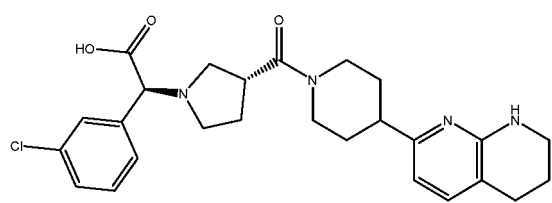
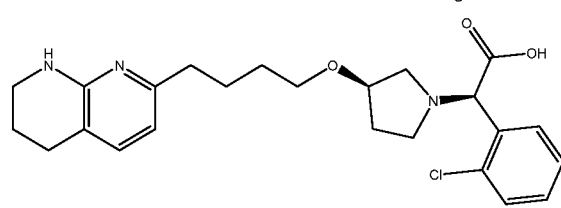
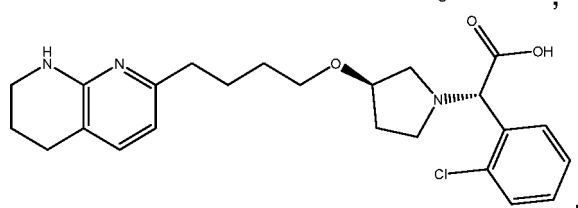
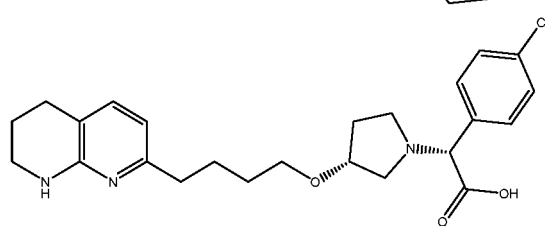
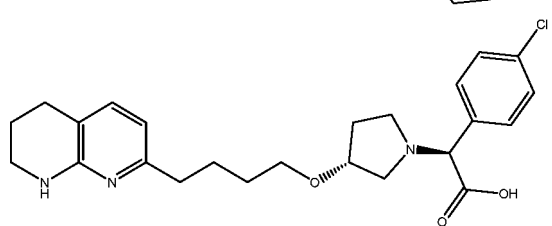
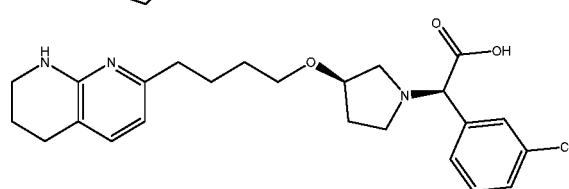
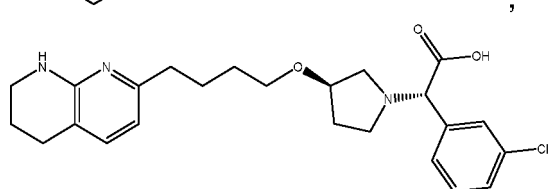
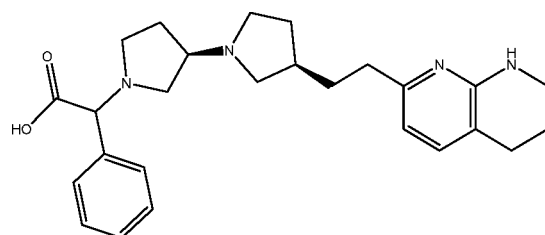
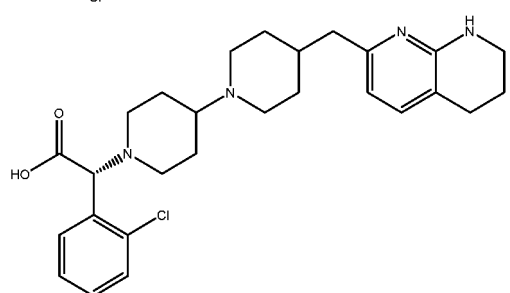
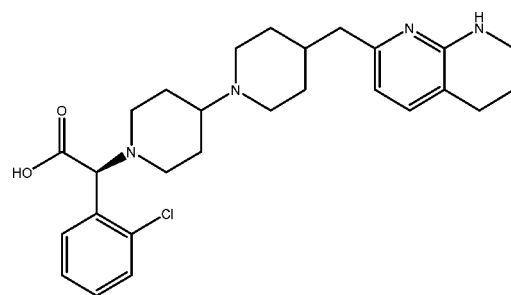
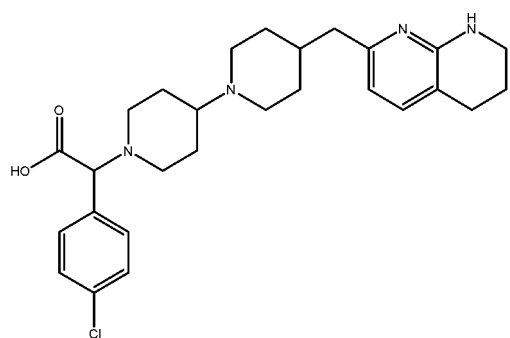


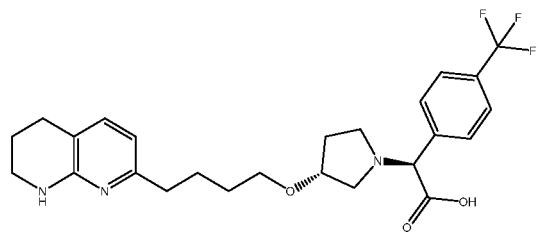
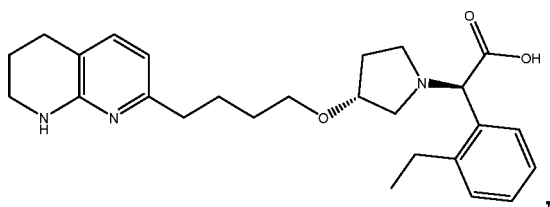
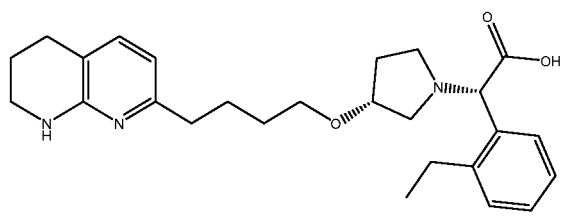
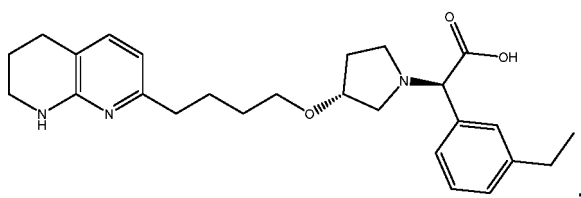
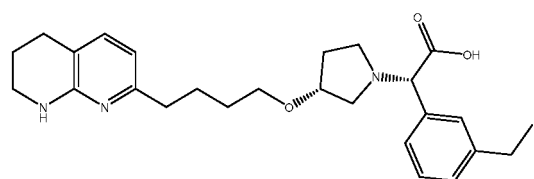
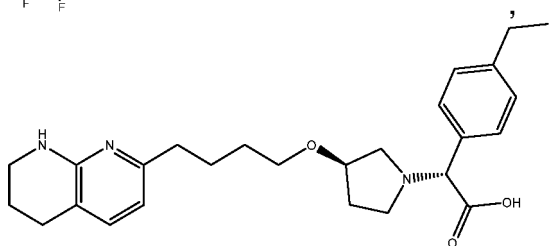
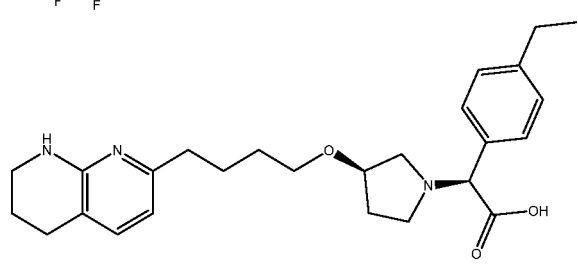
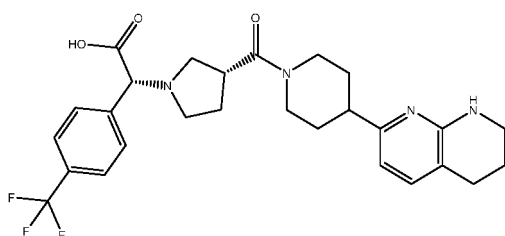
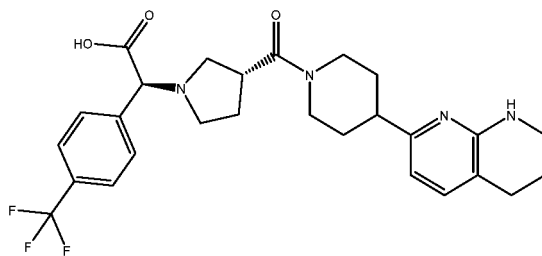
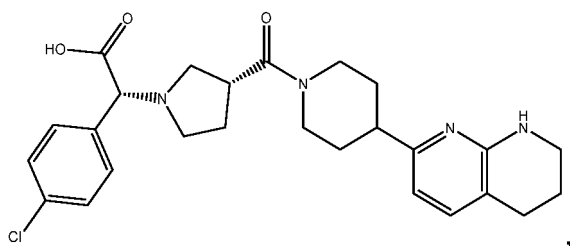
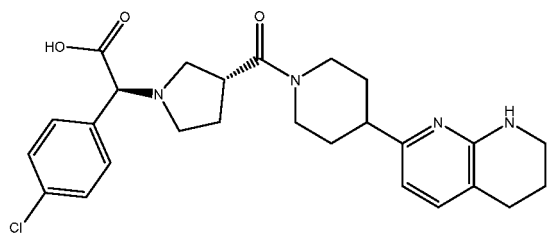
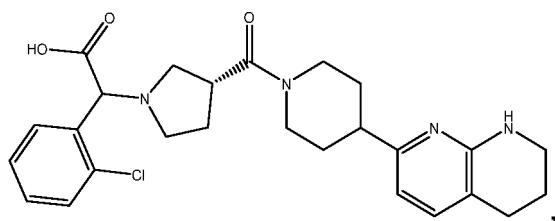
e

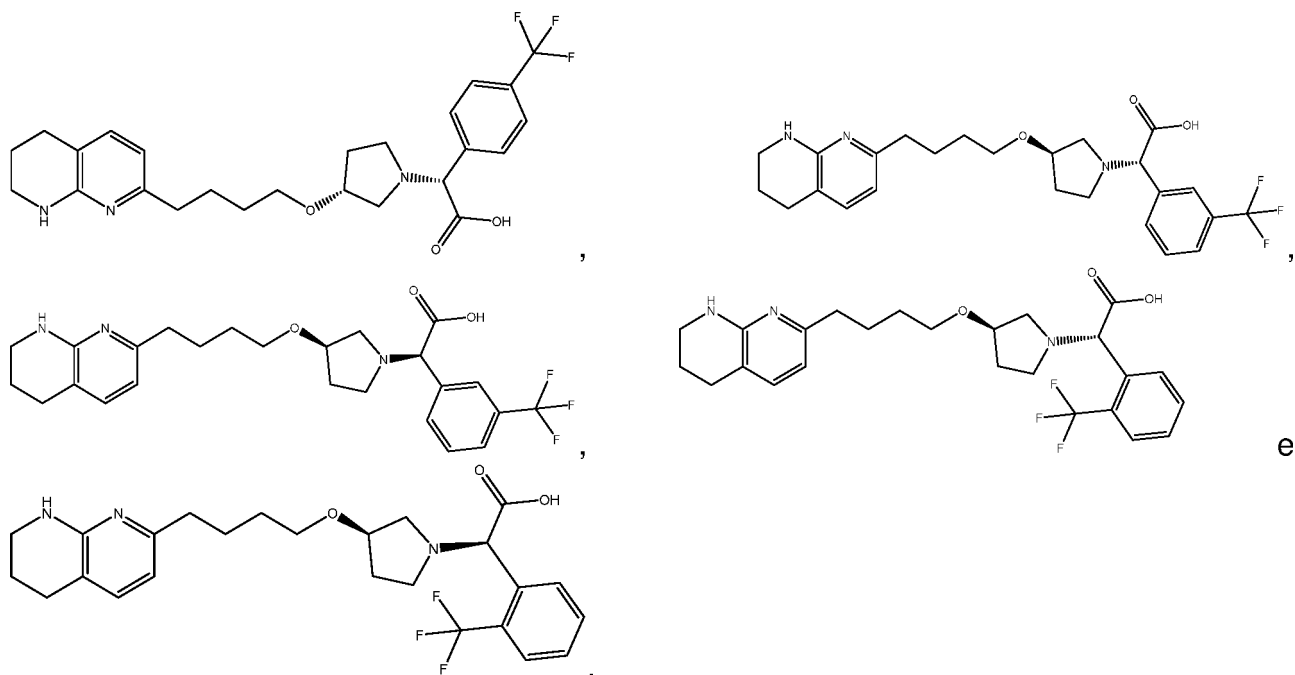
[0119] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:



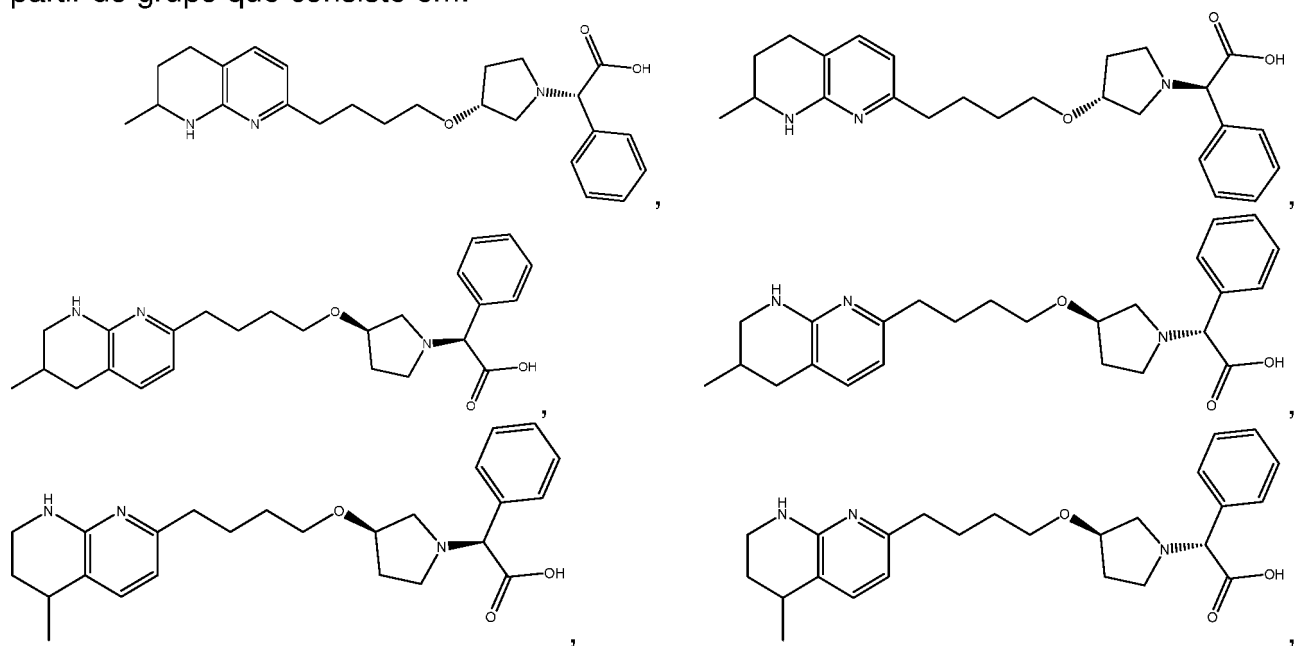


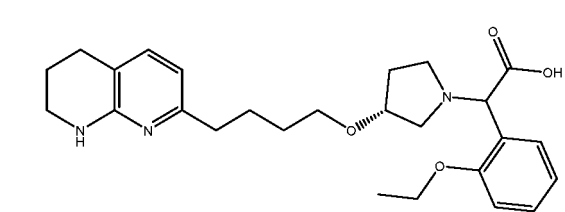
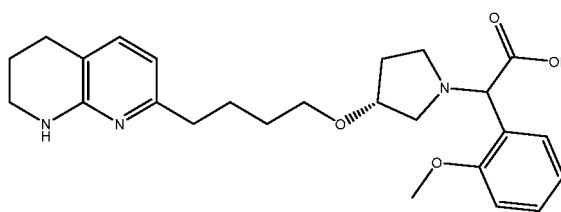
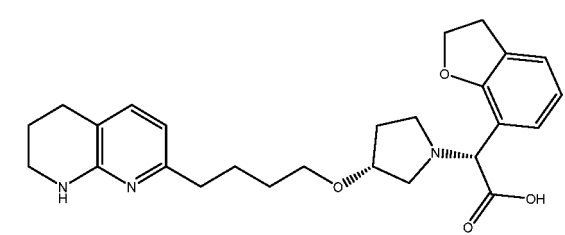
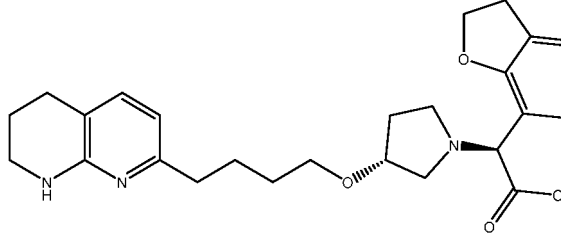
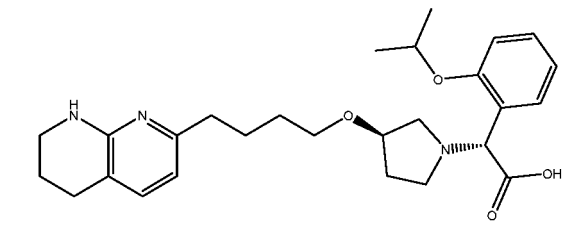
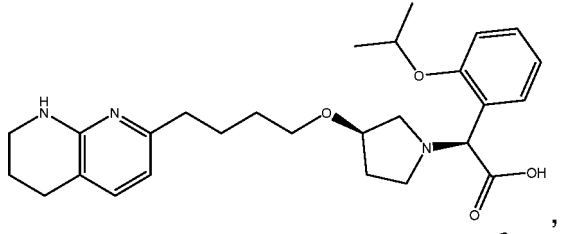
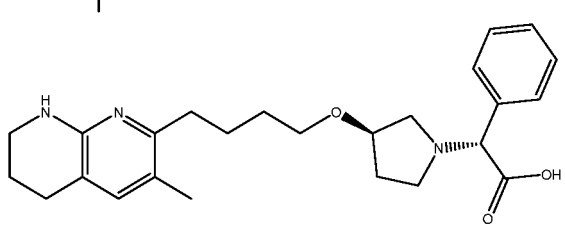
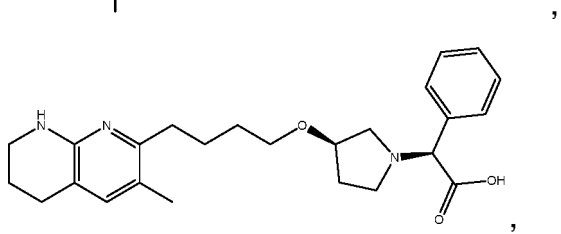
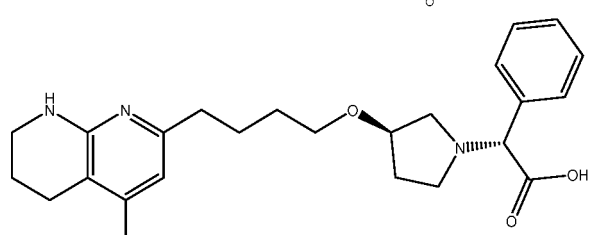
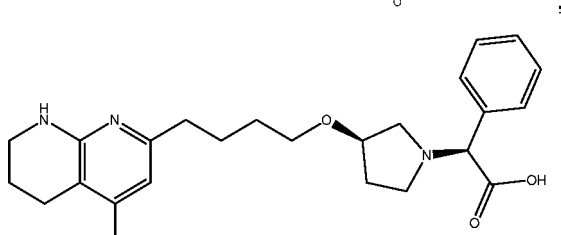
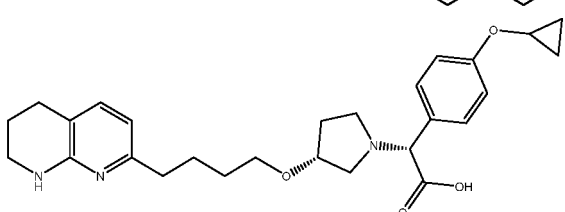
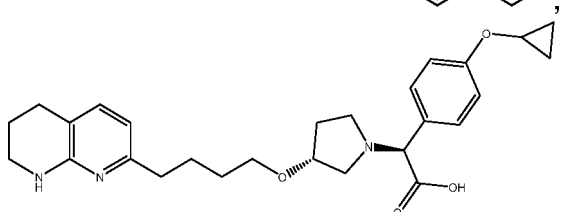
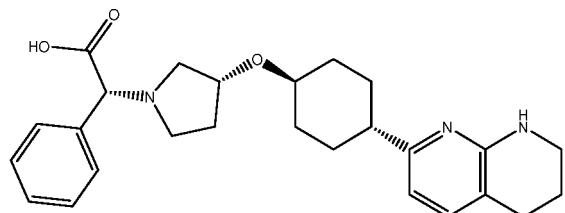
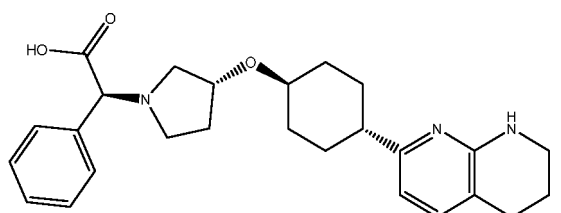


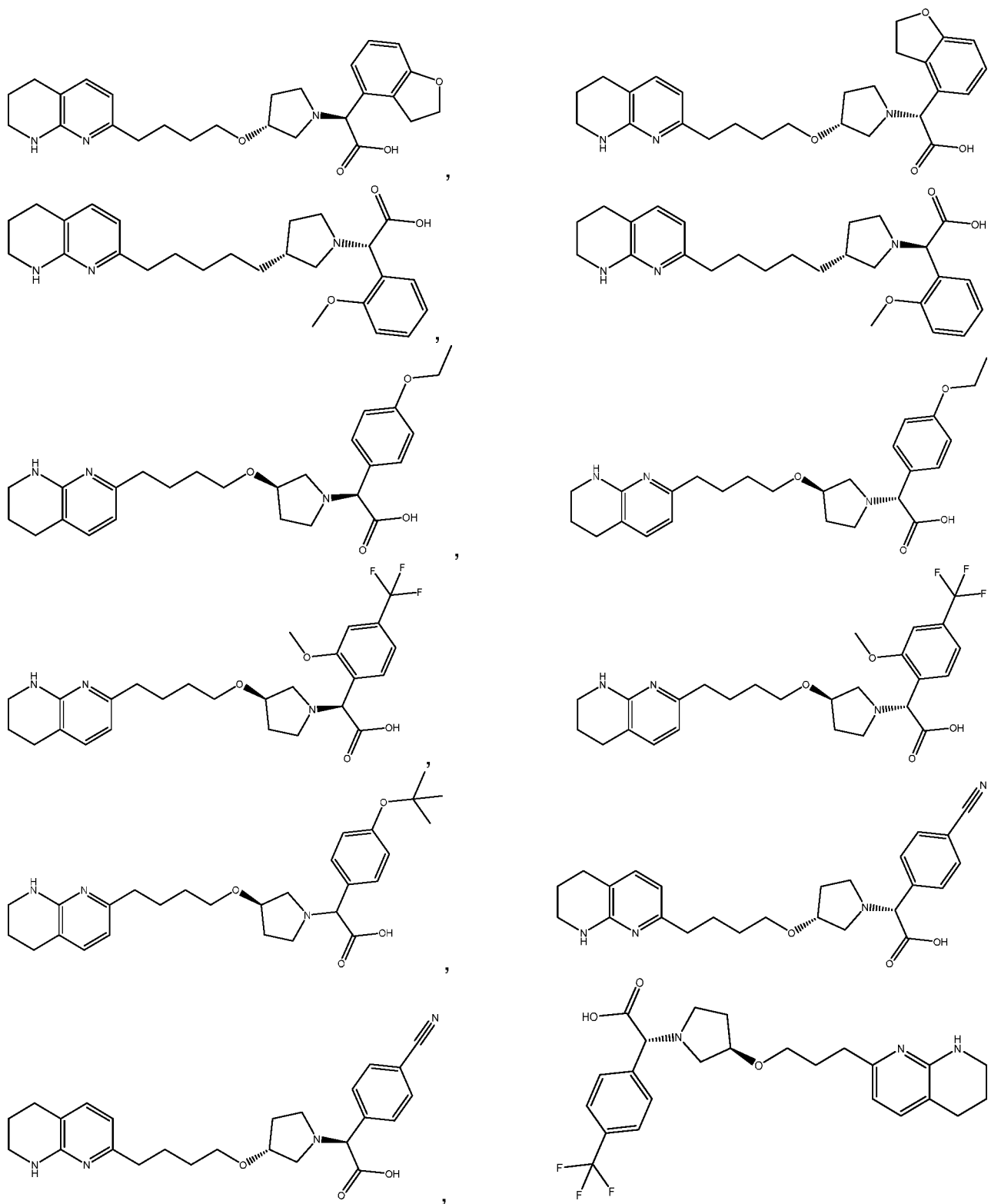


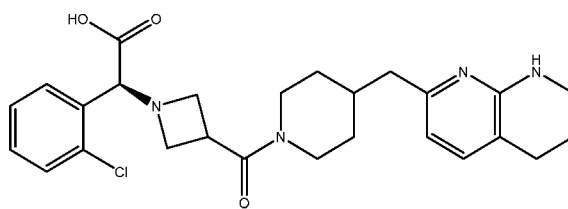
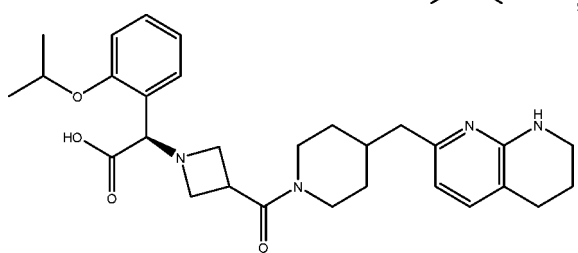
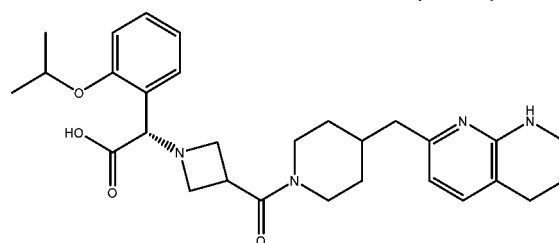
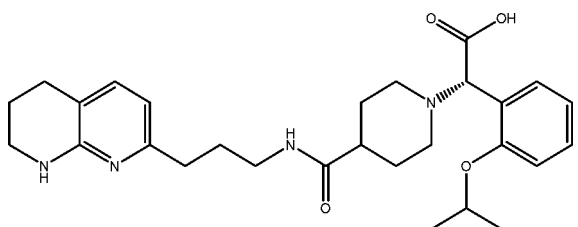
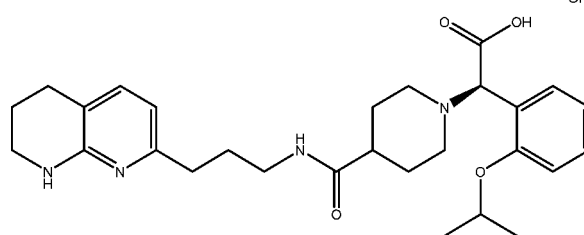
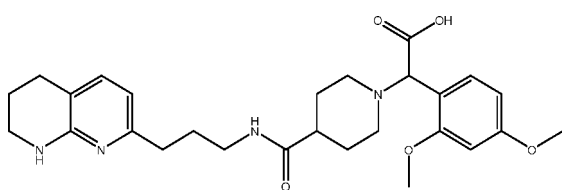
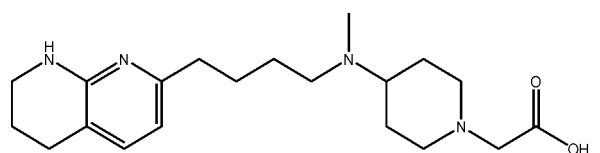
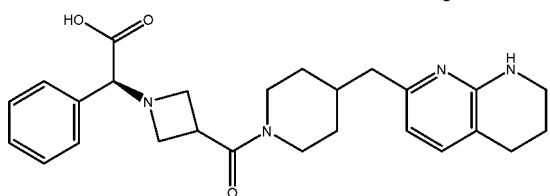
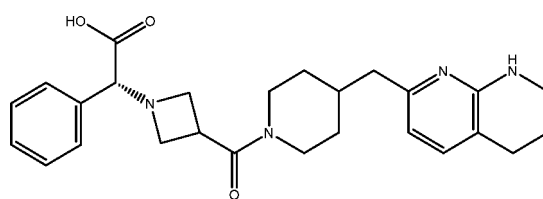
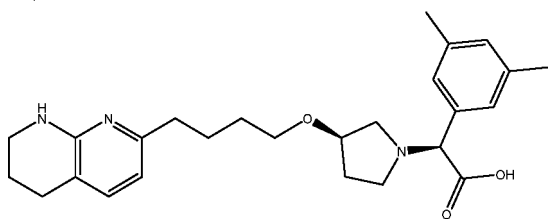
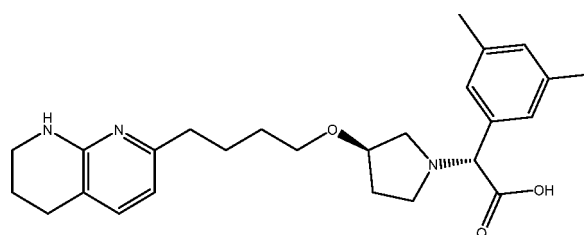
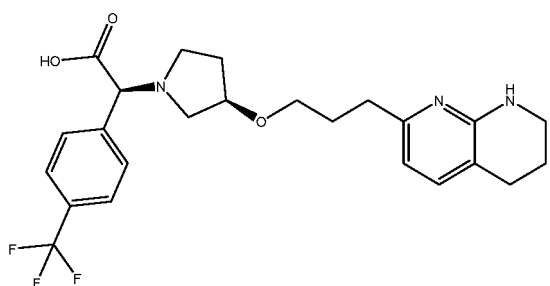


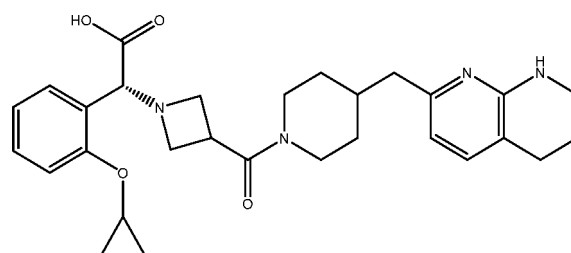
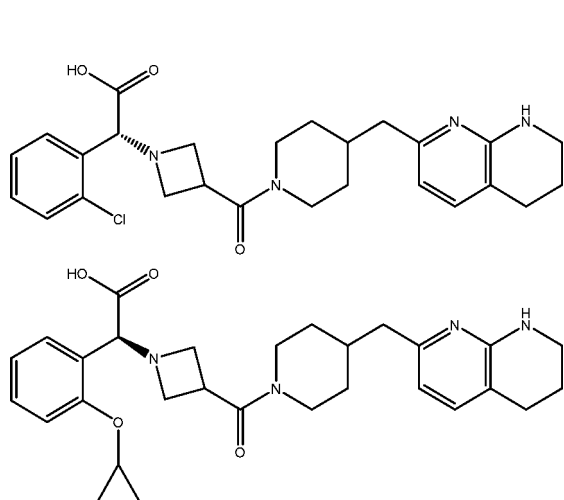
[0120] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:





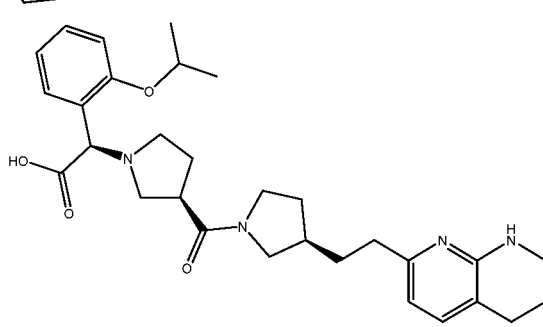
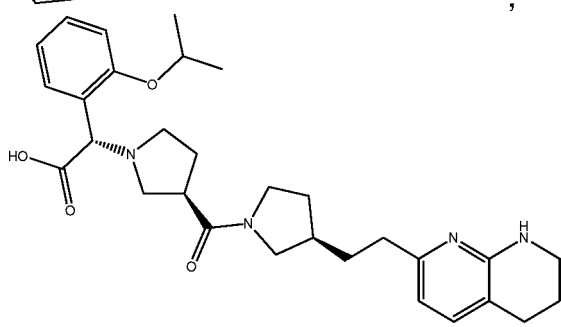
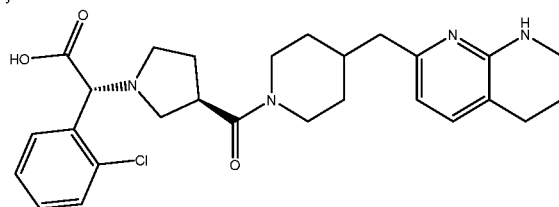
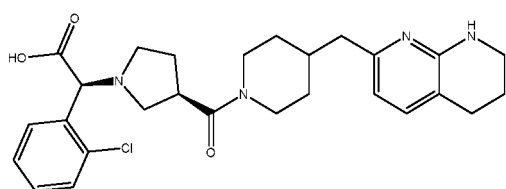
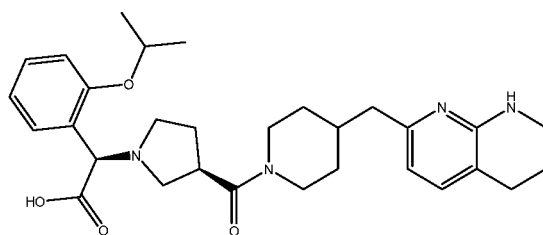
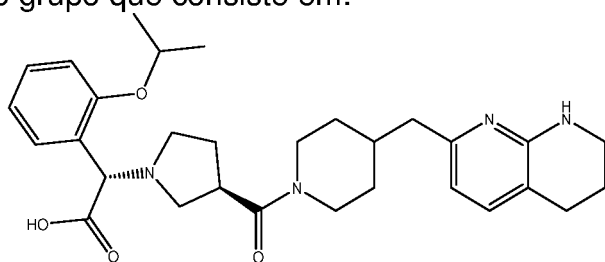


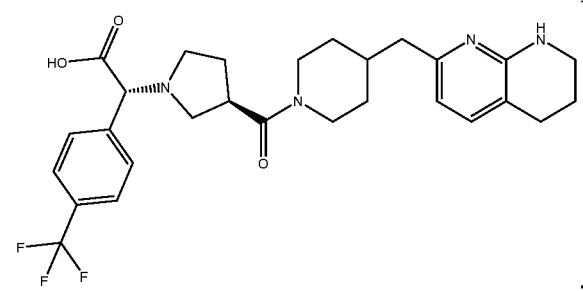
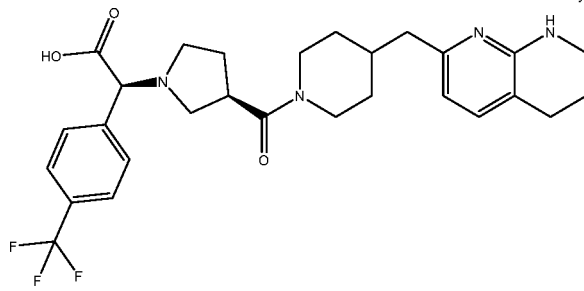
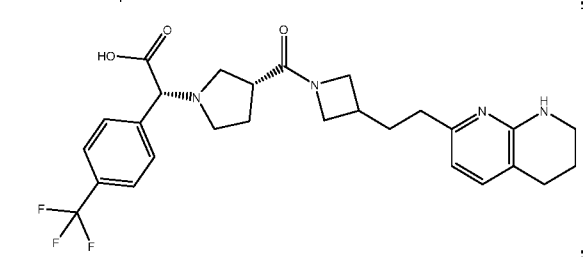
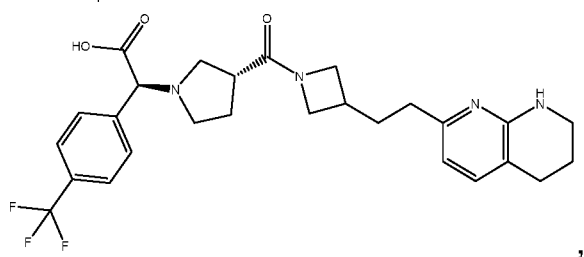
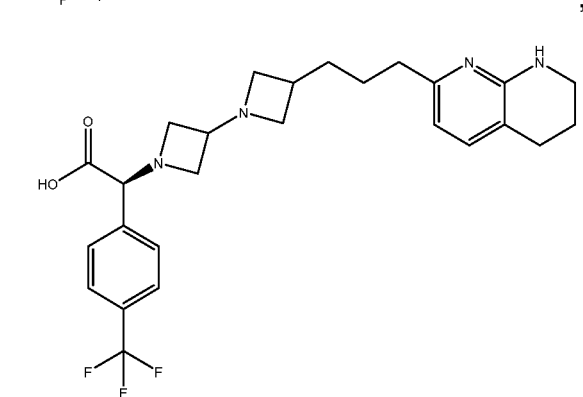
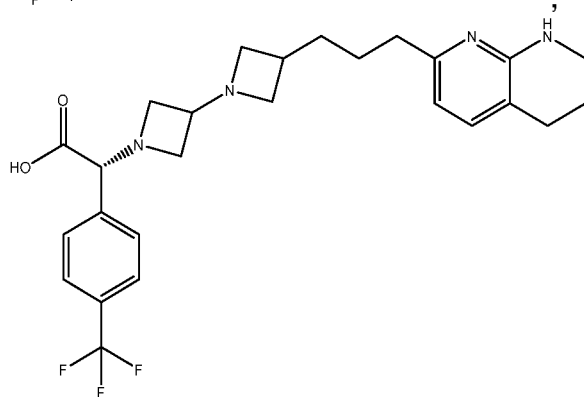
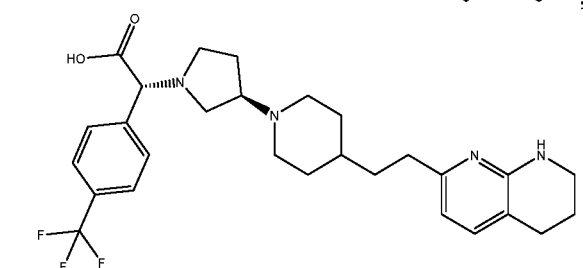
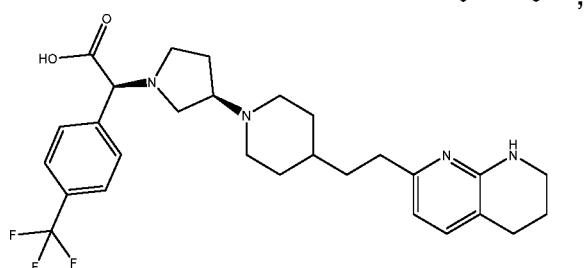
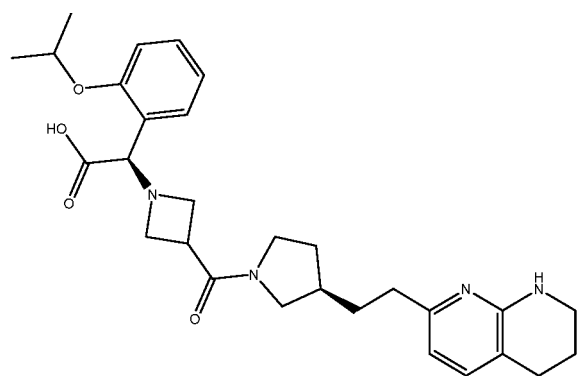
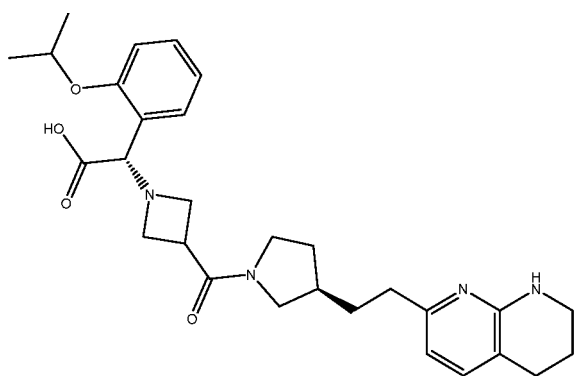


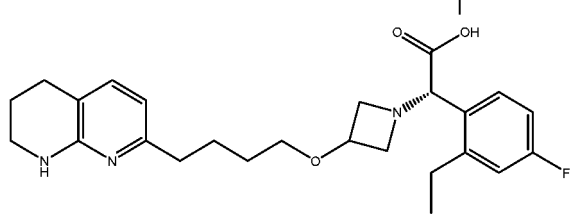
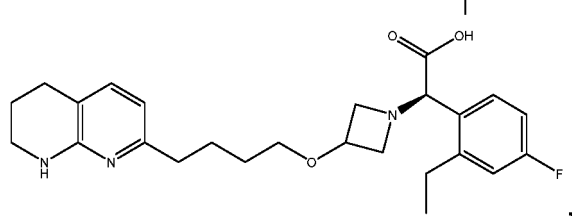
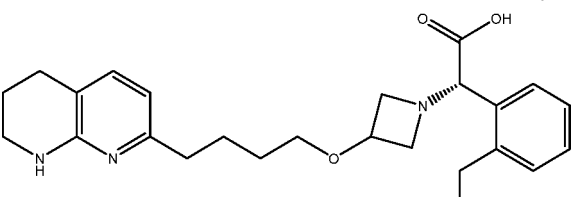
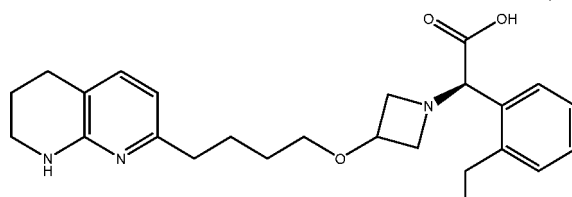
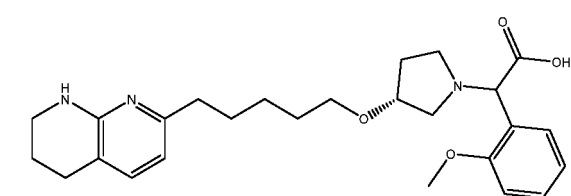
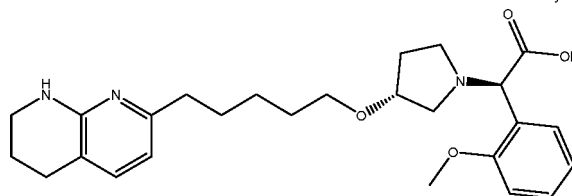
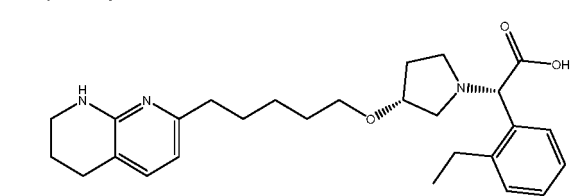
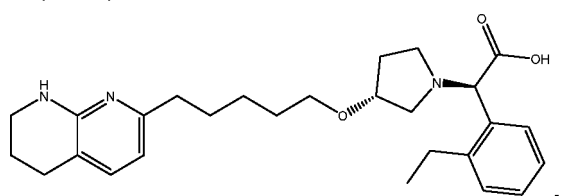
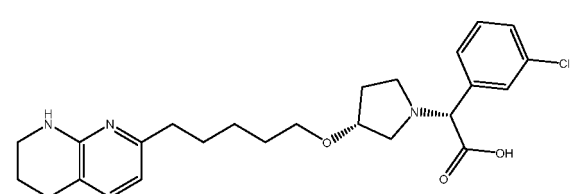
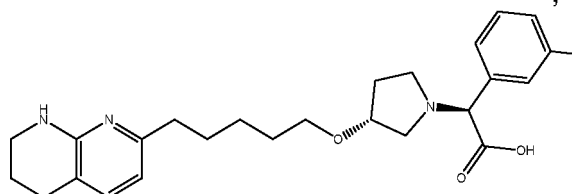
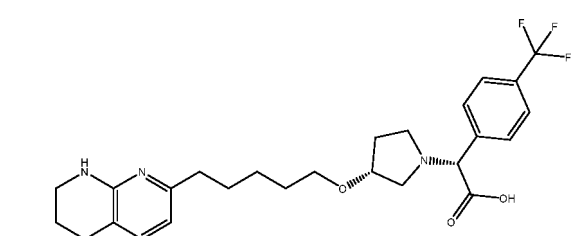
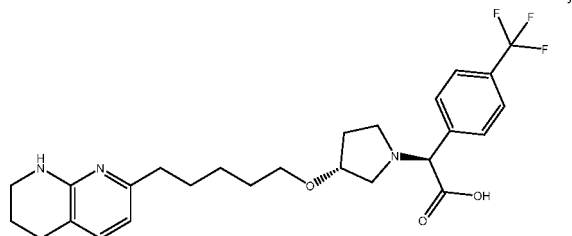
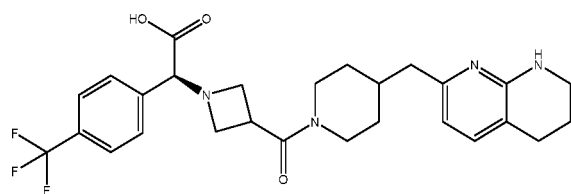
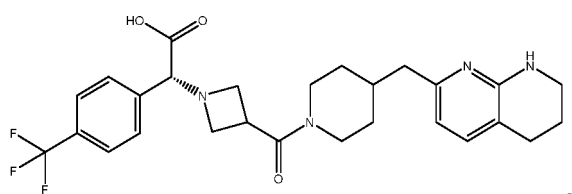


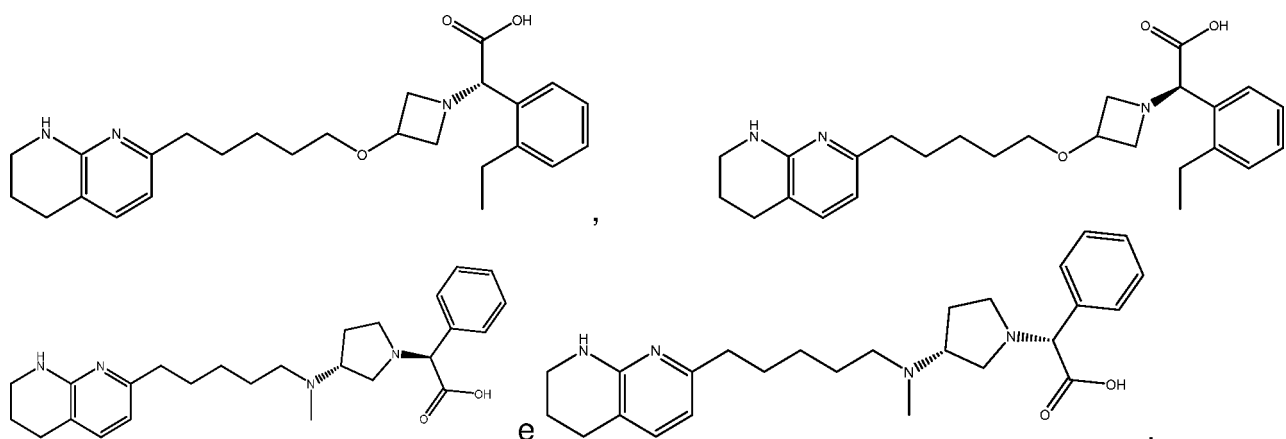
e

[0121] Em certas modalidades, a invenção se refere a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:









COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS EXEMPLIFICATIVAS

[0122] Em certas modalidades, a invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende qualquer um dos compostos acima mencionados e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0123] Os pacientes, incluindo, porém sem limitação, seres humanos, podem ser tratados administrando ao paciente uma quantidade eficaz do composto ativo ou um profármaco ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo na presença de um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável. Os materiais ativos podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, por via oral, parentérica, intravenosa, intradérmica, subcutânea ou tópica, na forma líquida ou sólida.

[0124] A concentração do composto ativo na composição do fármaco dependerá das taxas de absorção, inativação e excreção do fármaco, bem como de outros fatores conhecidos dos versados na técnica. Deve-se notar que os valores de dosagem também variam com a gravidade da afecção a ser aliviada. Deve ser entendido ainda que, para qualquer sujeito em particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de concentração estabelecidas no presente documento são apenas exemplificativas e não

se destinam a limitar o escopo ou a prática da composição reivindicada. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma só vez ou pode ser dividido em um número de doses menores a serem administradas em intervalos variados de tempo.

[0125]Em certas modalidades, o modo de administração do composto ativo é oral. As composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um carreador comestível. Eles podem ser acondicionados em cápsulas de gelatina ou compactados em comprimidos. Para fins de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado com excipientes e utilizado na forma de comprimidos, trociscos ou cápsulas. Agentes de ligação farmacêuticamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição.

[0126]Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e similares podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes ou compostos de natureza semelhante: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente desintegrante, como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante, tal como estearato de magnésio ou Sterotes; um deslizante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante, como hortelã-pimenta, salicilato de metila ou aroma de laranja. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, além do material do tipo acima, um carreador líquido, como um óleo graxo. Além disso, as formas de dosagem unitária podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar, goma-laca ou outros agentes entéricos.

[0127]O composto pode ser administrado como um componente de um elixir, suspensão, xarope, bolacha, pastilha elástica ou semelhante. Um xarope pode conter, além do composto (ou compostos) ativo, sacarose ou adoçante, como agente adoçante, e

certos conservantes, pigmentos e corantes e aromas.

[0128]O composto ou um profármaco ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo também podem ser misturados com outros materiais ativos que não prejudicam a ação desejada, ou com materiais que complementam a ação desejada, como antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios ou outros antivirais, incluindo, porém sem limitação, compostos nucleósidos. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parentérica, intradérmica, subcutânea ou tópica podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, tais como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, tais como ácido etilenodiaminotetracético; tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos, e agentes para o ajuste da tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parental pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos para doses múltiplas de vidro ou plástico.

[0129]Se administrados por via intravenosa, os carreadores incluem solução salina fisiológica e solução salina tamponada com fosfato (PBS).

[0130]Em certas modalidades, os compostos ativos são preparados com carreadores que protegerão o composto contra a rápida eliminação do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo, porém sem limitação, implantes e sistemas de entrega microencapsulados. Podem ser utilizados polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, tais como etileno acetato de vinila, polianidretos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Por exemplo, compostos entericamente revestidos podem ser usados para proteger a clivagem pelo ácido estomacal. Os métodos para a preparação de tais formulações serão evidentes para os versados na técnica. Materiais adequados também podem ser obtidos comercialmente.

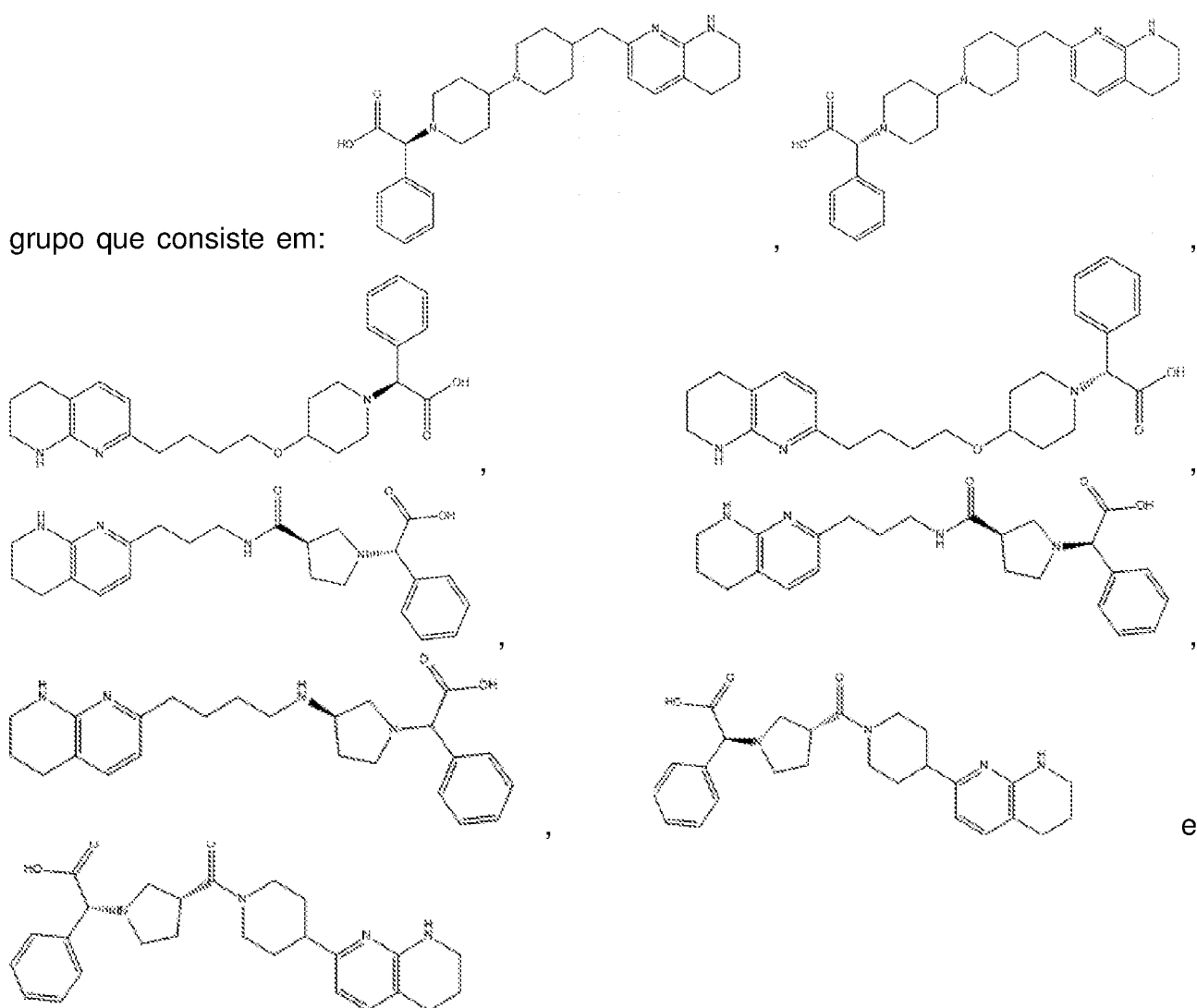
[0131]Suspensões lipossômicas (incluindo, porém sem limitação, lipossomos direcionados a células infectadas com anticorpos monoclonais a antígenos virais) também são preferenciais como carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Esses podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, como descrito na Patente 4.522.811 (incorporada a título de referência). Por exemplo, as formulações de lipossomas podem ser preparadas dissolvendo lipídios adequados (como estearoilfosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, arachadoil fosfatidil colina e colesterol) em um solvente inorgânico, que é então evaporado, deixando para trás uma fina película de lipídeo seco na superfície do recipiente. Uma solução aquosa do composto ativo é então introduzida no recipiente. O recipiente é então rodado manualmente para libertar material lipídico dos lados do recipiente e dispersar agregados lipídicos, formando, assim, a suspensão lipossômica.

MÉTODOS EXEMPLIFICATIVOS DA INVENÇÃO

[0132]Em certas modalidades, a invenção se refere a um método de tratamento de uma doença ou afecção selecionada a partir do grupo que consiste em fibrose pulmonar idiopática, nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal, doença renal crônica, esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, tumores sólidos, tumores hematológicos, transplante de órgãos, síndrome de Alport, doença pulmonar intersticial, fibrose induzida por radiação, fibrose induzida por bleomicina, fibrose induzida por amianto, fibrose induzida por gripe, fibrose induzida por coagulação, fibrose induzida por lesão vascular, estenose aórtica e fibrose cardíaca, que compreende a etapa de: administrar a um sujeito em necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos acima mencionados.

[0133]Em certas modalidades, o composto administrado é selecionado a partir do

grupo que consiste em:



[0134] Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que a doença ou afecção é um tumor sólido (sarcomas, carcinomas e linfomas). Tumores exemplificativos que podem ser tratados de acordo com a invenção incluem, por exemplo, sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, mielossarcoma, condrossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma de tecidos moles, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de brônquio, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer gastrointestinal, câncer de cólon, câncer de reto, carcinoma de cólon, adenoma

colorretal, câncer de tireoide, câncer de fígado, câncer de duto biliar intra-hepático, câncer hepatocelular, câncer de glândula adrenal, câncer de estômago, câncer de estômago, glioma (por exemplo, adulto, tronco cerebral infantil, astrocitoma cerebral infantil, via visual na infância e hipotálamo), glioblastoma, câncer endometrial, melanoma, câncer renal, câncer de pelve renal, câncer de bexiga urinária, corpo uterino, câncer cervical uterino, câncer vaginal, câncer de ovário, mieloma múltiplo, câncer de esôfago, câncer no cérebro (por exemplo, glioma do tronco cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, via visual e glioma hipotalâmico), cavidade labial e oral e faringe, laringe, intestino delgado, melanoma, adenoma do cólon viloso, neoplasia, neoplasia de caráter epitelial, linfomas (por exemplo, relacionados à AIDS, células T cutâneas de Burkitt, Hodgkin, não Hodgkin e sistema nervoso central primário), carcinoma mamário, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, queratose actínica, doenças tumorais, incluindo tumores sólidos, um tumor no pescoço ou na cabeça, policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose com metaplasia mieloide, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma adrenocortical, cânceres relacionados à AIDS, astrocitoma cerebelar infantil, astrocitoma cerebelar infantil, carcinoma basocelular, câncer de duto biliar extra-hepático, câncer ósseo de histiocitoma fibroso ósseo maligno, carcinoides/adenomas bronquiais, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, sistema nervoso central primário, astrocitoma cerebelar, cânceres infantis, ependimoma, tumor extracraniano de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, câncer de duto biliar extra-hepático, câncer ocular de melanoma intraocular, câncer ocular de retinoblastoma, câncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrintestinal, tumores de células germinativas (por exemplo, extracraniana, extragonadal e ovariana), tumor trofoblástico gestacional, câncer hepatocelular, câncer hipofaríngeo, glioma da via visual e

hipotalâmica, carcinoma de células das ilhotas (pâncreas endócrino), câncer da laringe, fibrosistocitoma maligno do osso/osteossarcoma, meduloblastoma, mesotelioma, câncer de pescoço escamoso metastático com neoplasia primária oculta, síndrome de neoplasia de mieloma múltiplo, mieloma múltiplo/neoplasia de células plasmáticas, micose fungoide, câncer de cavidade nasal e seio paranasal, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, câncer bucal, câncer de orofaringe, câncer epitelial de ovário, tumor de células germinativas de ovário, tumor de potencial maligno de ovário baixo, câncer de pâncreas de células ilhotas, câncer de paratireoide, feocromocitoma, pinoblastoma, tumor hipofisário, blastoma pleuropulmonar, câncer de células de transição ureter, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, síndrome de Sezary, câncer de pele não melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma espinocelular, câncer de testículo, timoma, tumor trofoblástico gestacional e tumor de Wilms.

[0135]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que a doença é doença, ou afecção é um tumor hematológico. Tumores homatológicos exemplificativos que podem ser tratados de acordo com a invenção incluem, por exemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma de não Hodgkin e mieloma múltiplo.

[0136]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que a doença ou afecção é selecionada a partir do grupo que consiste em fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica, doença pulmonar intersticial associada a miosite, lúpus eritematoso sistêmico associado à doença pulmonar intersticial, artrite reumatoide e doença pulmonar intersticial associada.

[0137]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos

mencionados acima, em que a doença ou afecção é selecionada a partir do grupo que consiste em nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal e doença renal crônica.

[0138]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que a doença ou afecção é selecionada a partir do grupo que consiste em esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária e colangite esclerosante primária.

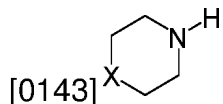
[0139]Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que o sujeito é um mamífero. Em certas modalidades, a invenção se refere a qualquer um dos métodos mencionados acima, em que o sujeito é ser humano.

EXEMPLIFICAÇÃO

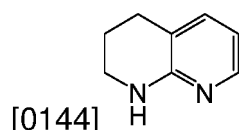
[0140]A invenção agora sendo geralmente descrita, será mais facilmente entendida com referência aos exemplos a seguir, que são incluídos apenas para fins de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção e não se destinam a limitar a invenção.

[0141]Esquemas e procedimentos gerais para a preparação de compostos da invenção

[0142]As porções químicas R e R₁ são grupos protetores de éster apropriados; R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ são H ou um substituinte apropriado; e L é um ligante apropriado.

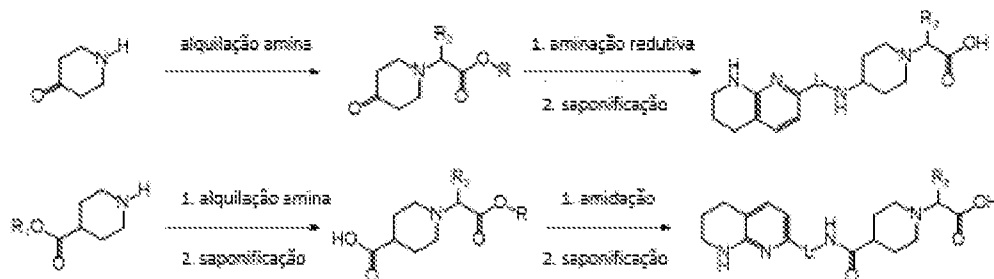


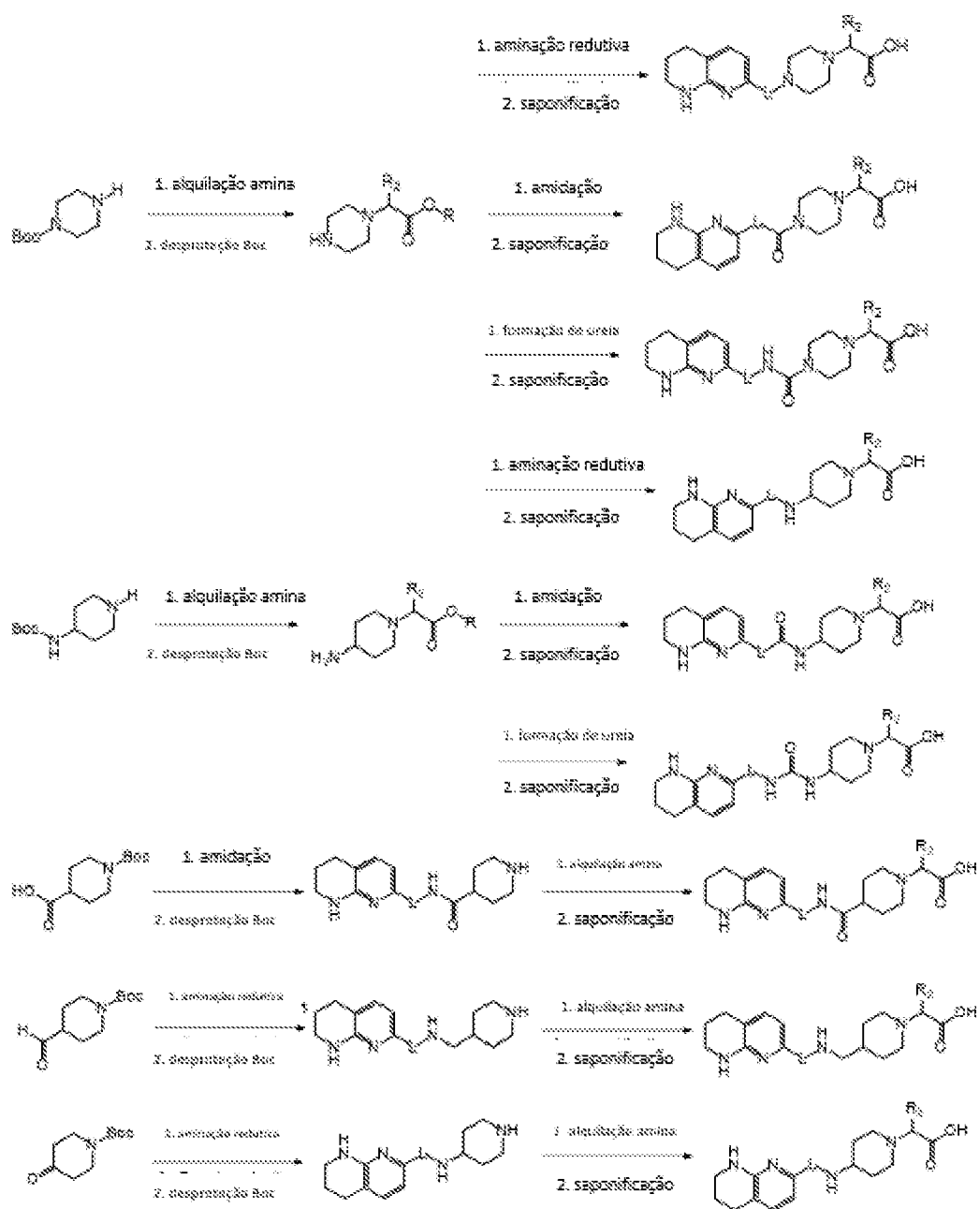
representa um heterocicloalquileno de 3 a 12 membros opcionalmente substituído apropriado, incluindo piperidinas, piperazinas, piperazinones, pirrolidinas e azetidinas.

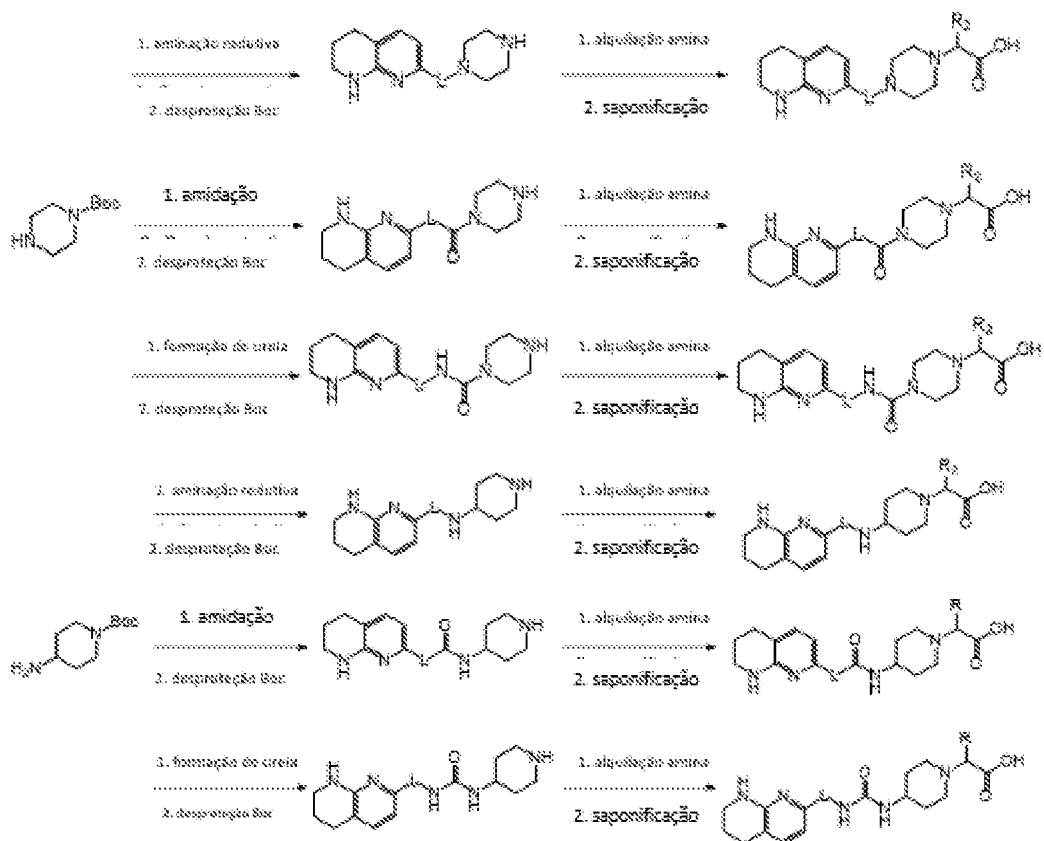


[0144] representa um tetraidronaftiridina opcionalmente substituído apropriado ou 2-aminopiridina.

[0145] Esquemas gerais para a síntese de inibidores de $\alpha\beta 6$

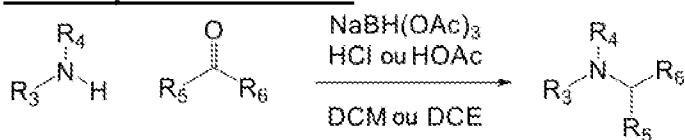






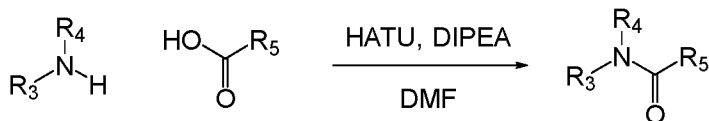
PROCEDIMENTOS GERAIS

AMINAÇÃO REDUTIVA:



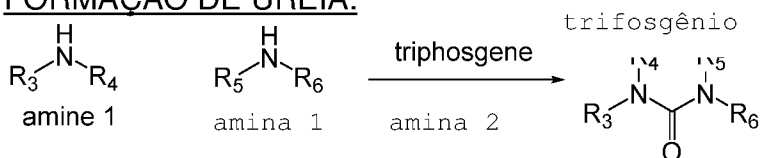
[0146] Uma mistura de amina (1 equiv.), aldeído ou cetona (1-1,2 equiv.), $NaBH(OAc)_3$ (2-3 equiv.) e HCl ou ácido acético (0,1 a 2 equiv.) em DCM ou DCE (5 a 10 ml/mmol de amina) foi agitada à temperatura ambiente de 1 a 16 horas até completar por LC/MS. A reação foi concentrada em vácuo ou trabalhada (diluída com água e extraída com DCM; extratos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados), e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica para se obter o produto amina desejado.

FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO DE AMIDA:



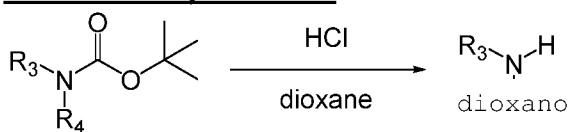
[0147] Uma mistura de ácido carboxílico (1 equiv.), amina (0,5-2 equiv.), HATU (1-2 equiv.) e DIEA (2-5 equiv.) em DMF ou DCM (5 a 10 ml/mmol de amina) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas ou até estar completa por LC/MS. A reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica para gerar o produto amida desejado.

FORMAÇÃO DE UREIA:



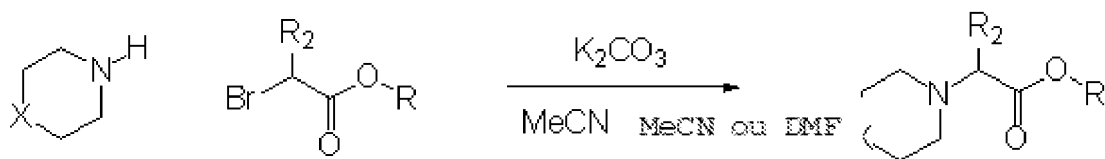
[0148] A uma solução de amina 1 (1 equiv.) e trietilamina (3-5 equiv.) em DCM (5 a 10 ml/mmol amina 1) a 0 °C foi adicionado trifosgênio (0,4-0,5 equiv.). A reação foi agitada por 30 min a 1 hora e, em seguida, foi adicionada amina 2 (0,5-1,5 equiv.) em DCM (1-2 ml/mmol de amina 1). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 a 16 horas, depois concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica para gerar a ureia desejada.

DESPROTEÇÃO BOC:



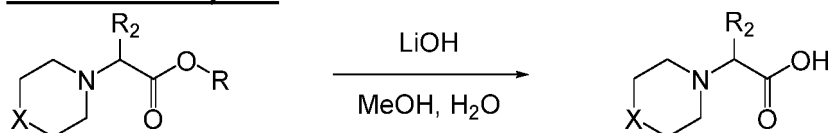
[0149] A amina protegida com Boc (1 equiv.) foi tratada com HCl (5-20 equiv.) em dioxano (5 a 20 ml/mmol de amina) à temperatura ambiente durante 1 a 4 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o produto amina foi usado em bruto ou após purificação por coluna de gel de sílica.

ALQUILAÇÃO DE AMINA:



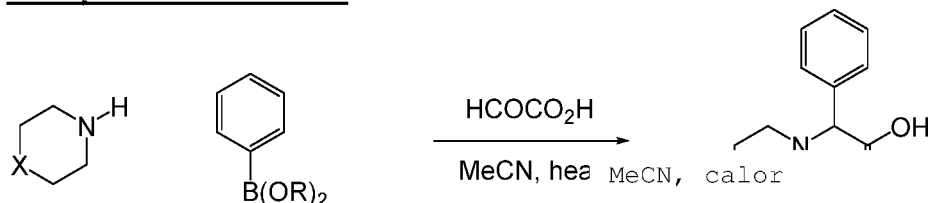
[0150] Uma mistura de amina (1 equiv.) de bromoacetato (1-1,5 equiv.) e K_2CO_3 (2-5 equiv.) em MeCN ou DMF (3 a 10 ml/mmol amina) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 a 16 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica para gerar o ácido aminoacético desejado.

SAPONIFICAÇÃO:



[0151] O éster (1 equiv.) foi tratado com LiOH- H_2O (3-5 equiv.) em MeOH (3 a 10 ml/mmol de éster) e água (3 a 10 ml/mmol de éster) à temperatura ambiente durante 1 a 16 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o produto de ácido carboxílico desejado.

REAÇÃO DE PETASIS:



[0152] Como alternativa à sequência de alquilação/saponificação de amina, uma reação de Petasis pode ser usada para preparar certos análogos de arila: Uma mistura de ácido amina aril borônico (1 eq.) ou éster de aril boronato (1-1,5 eq.) e ácido 2-oxoacético (1,5-2 equiv.) em MeCN ou DMF (2 a 10 ml/mmol de amina) foi agitado a 50 a 80 °C durante 2 a 16 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o ácido aminoacético desejado.

MÉTODOS ANALÍTICOS

MÉTODOS ANALÍTICOS DE LCMS

[0153] Os compostos finais foram analisados usando condições de LC/MS, com monitoramento de detector de UV a 214 nm e 254 nm, e espectrometria de massa varrendo 110-800 amu no modo de ionização ESI+.

[0154] LC/MS A: coluna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm; fase móvel: A água (hidrogenocarbonato de amônio a 10 mM), B CH₃CN; gradiente: 5% a 95% de B em 1,4 min, depois 1,6 min de espera; taxa de fluxo: 1,8 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

[0155] LC/MS B: coluna: SunFire C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm; fase móvel: A água (0,01% TFA), B CH₃CN; gradiente: 5% a 95% de B em 1,5 min, depois 1,5 min de espera; taxa de fluxo: 2,0 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

[0156] LC/MS C: coluna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm; fase móvel: A água (hidrogenocarbonato de amônio a 10 mM), B CH₃CN; gradiente: 5% a 95% de B em 1,5 min, depois 1,5 min de espera; taxa de fluxo: 1,8 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

[0157] LC/MS D: coluna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6 x 30 mm, 2,7 µm; fase móvel: A água (0,01% TFA), B CH₃CN (0,01% TFA); gradiente: 5% a 95% de B em 1,2 min, depois 1,8 min de espera; taxa de fluxo: 2,2 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

[0158] LC/MS E: coluna: XBridge C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm; fase móvel: A água (hidrogenocarbonato de amônio a 10 mM), B CH₃CN; gradiente: 5% a 95% de B em 1,5 min, depois 0,6 min de espera; taxa de fluxo: 1,5 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

[0159] LC/MS F: coluna: poroshell 120 EC-C18 da Agilent, 4,6 x 50 mm, 2,7 µm: A água (ácido fórmico a 0,1%), B CH₃CN (ácido fórmico a 0,1%); gradiente 5% a 95% B em 4,0 min, depois 6,0 min; taxa de fluxo: 0,95 ml/min; temperatura do forno 50 °C.

MÉTODOS DE HPLC PREPARATIVA

[0160] As amostras brutas foram dissolvidas em MeOH e purificadas por HPLC preparativa usando um instrumento Gilson 215, comprimento de onda de detecção 214

nm:

[0161]HPLC preparativa A: coluna: XBridge C18, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvel: A água (hidrogenocarbonato de amônio a 10 mM), B CH₃CN; eluição de gradiente como no texto; taxa de fluxo: 20 ml/min.

[0162]HPLC preparativa B: coluna: XBridge C18, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvel: A água (ácido fórmico a 10 mM), B CH₃CN; eluição de gradiente como no texto; taxa de fluxo: 20 ml/min.

[0163]HPLC preparativa C: coluna: XBridge OBD C18, 19 * 100 mm, 5 µm; fase móvel: A água, B CH₃CN; eluição de gradiente como no texto; taxa de fluxo: 20 ml/min.

MÉTODOS DE SFC PREPARATIVA QUIRAL

[0164]Os produtos racêmicos foram separados em enantiômeros individuais por SFC preparativa quiral usando um instrumento SFC-80 (Thar, Waters), comprimento de onda de detecção 214 nm:

[0165]SFC preparativa quiral A: coluna: (R,R)-Whelk-O1, 20 * 250mm, 5 µm (Decial), temperatura da coluna: 35 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia) = 60/40, taxa de fluxo: 80 g/min, contrapressão: 10 mPa (100 bar).

[0166]SFC preparativa quiral B: coluna: AD 20 * 250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura da coluna: 35 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia) = 60/40, taxa de fluxo: 80 g/min, contrapressão: 10 mPa (100 bar).

[0167]SFC preparativa quiral C: coluna: AS 20 * 250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura da coluna: 35 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia) = 60/40, taxa de fluxo: 80 g/min, contrapressão: 10 mPa (100 bar).

MÉTODOS ANALÍTICOS DE SFC QUIRAL

[0168]Os produtos quirais foram analisados por SFC quiral usando um instrumento SFC-80 (Thar, Waters), comprimento de onda de detecção 214 nm:

[0169]SFC quiral A: coluna: (R,R)-Whelk-O1, 4,6 * 100mm, 5 µm (Decial), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como em texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0170]SFC quiral B: coluna: AD 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0171]SFC quiral C: coluna: AS 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0172]SFC quiral D: coluna: OD 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0173]SFC quiral E: coluna: Celulose-SC 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0174]SFC quiral F: coluna: OZ 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0175]SFC quiral G: coluna: IC 4,6 * 100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: CO₂/metanol (0,2% de metanol amônia), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 4 g/min, contrapressão: 12 mPa (120 bar).

[0176]SFC quiral H: coluna: AD 4,6 * 250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: n-hexano (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 1 ml/min.

[0177]SFC quiral I: coluna: IC 4,6 * 250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura da

coluna: 40 °C,

[0178]fase móvel: n-hexano (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 1 ml/min.

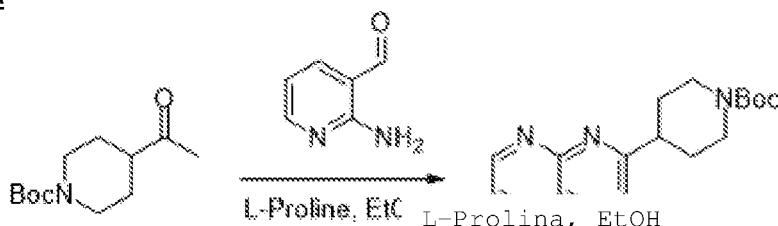
[0179]SFC quiral J: coluna: (S,S)-Whelk-O1 4,6 * 250mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: n-hexano (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 1 ml/min.

[0180]SFC quiral K: coluna: OZ-H 4,6 * 250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura da coluna: 40 °C, fase móvel: n-hexano (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA), eluição isocrática, como no texto, taxa de fluxo: 1 ml/min.

[0181]SFC quiral L: coluna: PAK IG quiral 4,6 * 250 mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura da coluna: 35 °C, fase móvel: n-hexano (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA), eluição isocrática como no texto, taxa de fluxo: 1 ml/min.

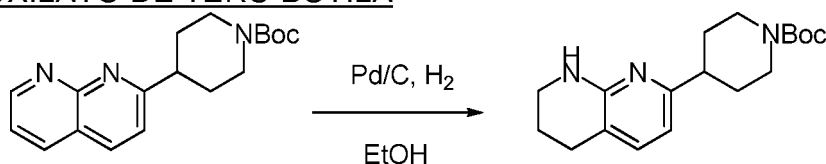
EXEMPLO 1: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 1)

ETAPA 1: 4-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



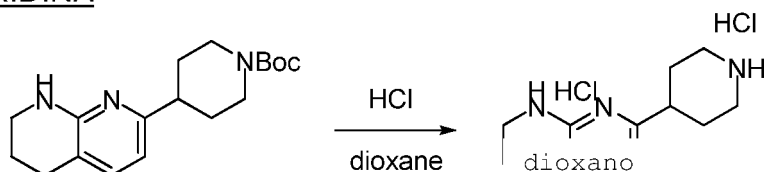
[0182]Uma mistura de 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,0 g, 8,80 mmol), 2-aminonicotinaldeído (1,1 g, 8,80 mmol) e L-prolina (2,0 g, 17,60 mmol) em EtOH (20 ml) foi aquecida ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc = 1:1) para gerar 4-(1,8-naftiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo incolor (0,8 g). Rendimento de 30% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 314,2 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



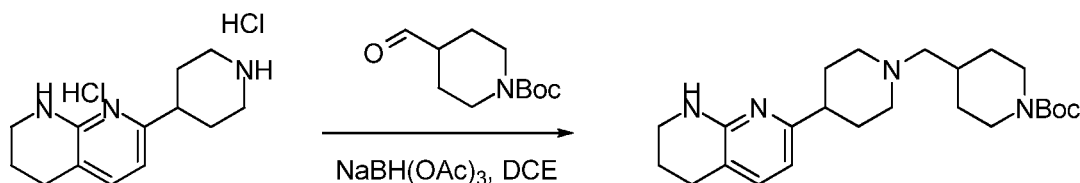
[0183] 4-(1,8-naftiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,8 g, 2,56 mmol) foi hidrogenado sobre Pd-C (100 mg, 10% em carbono ativado) sob hidrogênio de balão em EtOH (20 ml) à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila bruto como um óleo incolor (800 mg), que foi usado diretamente na próxima etapa. Rendimento de 98% (95% de pureza, UV = 214 nm, ESI 318,2 (M+H)⁺).

ETAPA 3: DICLORIDRATO DE 7-(PIPERIDIN-4-IL)1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA



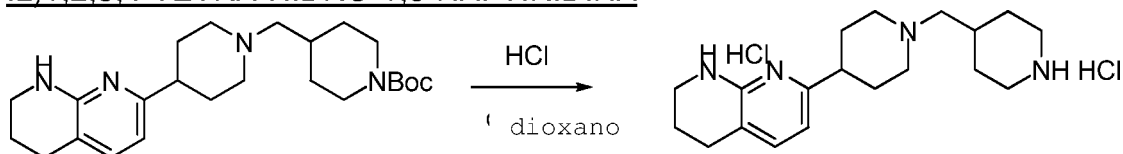
[0184] Dicloridrato de 7-(piperidin-4-il)1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (800 mg, 2,52 mmol) foi tratado com HCl em 1,4-dioxano (4N, 4 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o produto em bruto dicloridrato de 7-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina como um sólido branco (750 mg). Rendimento de 95% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 218,2 (M+H)⁺). O produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

ETAPA 4: 4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



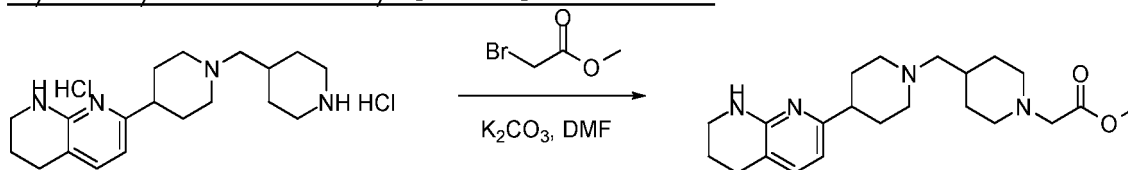
[0185] Uma mistura de dicloridrato de 7-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (300 mg, 1,04 mmol) e 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (220,6 mg, 1,03 mmol) em DCE (5 ml) sob atmosfera de nitrogênio foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Foi adicionado $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (437 mg, 2,06 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante mais 1 h, diluída com água (10 ml) e extraída com DCM (20 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml) e salmoura (10 ml), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para gerar 4-((4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (148 mg, rendimento: 35%) como óleo incolor (90% de pureza, UV = 214 nm, ESI 415,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

ETAPA 5: DICLORIDRATO DE 7-(1-(PIPERIDIN-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL)1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA

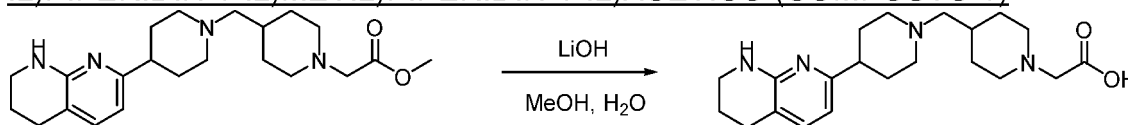


[0186] 4-((4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (148 mg, 0,36 mmol) foi tratado com uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4N, 2 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o cloridrato bruto de 7-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (135 mg bruto) como um sólido branco. Rendimento de 95% (ESI 315,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)). O produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

ETAPA 6: 2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDIN-1-

IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE METILA

[0187] Mistura de dicloridrato de 7-(1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (135 mg em bruto), 2-bromoacetato de metila (64 mg, 0,42 mmol) e K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) em DMF anidro (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar 2-(4-((4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetato de metila (54 mg, 52% de rendimento) como um sólido branco. (91% de pureza, UV = 254 nm, ESI 387,2 ($M+H$)⁺)

ETAPA 7: ÁCIDO 2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 1)

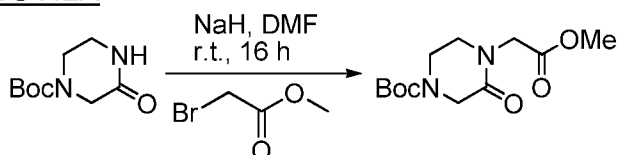
[0188] 2-(4-((4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetato de metila (54 mg, 0,14 mmol) foi tratado com LiOH (21 mg, 0,5 mmol) em MeOH (3 ml) e H_2O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar o **composto 1** como um sólido branco (15 mg, rendimento de 29%). LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,38 min, ESI 373,3 ($M+H$)⁺. RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 4H), 3,53 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,06 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 7H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,2 Hz, 2H).

EXEMPLO 2: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-

1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO

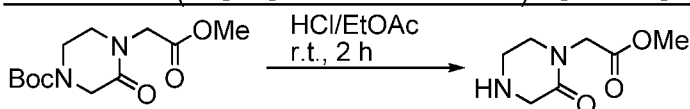
(COMPOSTO 2)

ETAPA 1: 4-(2-METÓXI-2-OXOETIL)-3-OXOPIPERAZINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



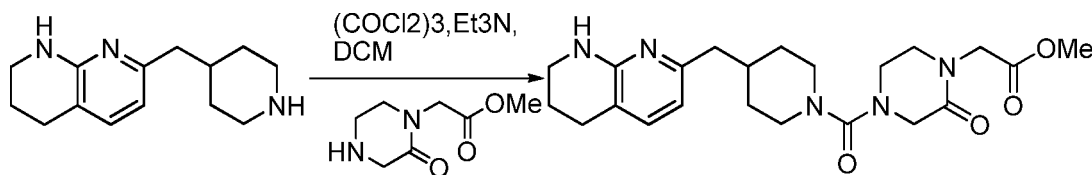
[0189]A uma solução de 3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butila (5,00 g, 25,0 mmol) em DMF (50 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 1,20 g, 30,0 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado 2-bromoacetato de metilo (2,60 ml, 27,5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, depois extinta com H₂O (50 ml) e extraída com EtOAc (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 5:1 a 2:1) para proporcionar o composto desejado como um óleo incolor (4,0 g). Rendimento de 59% (86% de pureza, UV = 214 nm, ESI 217,0 (M+H)+).

ETAPA 2: 2-(2-OXOPIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE METILA



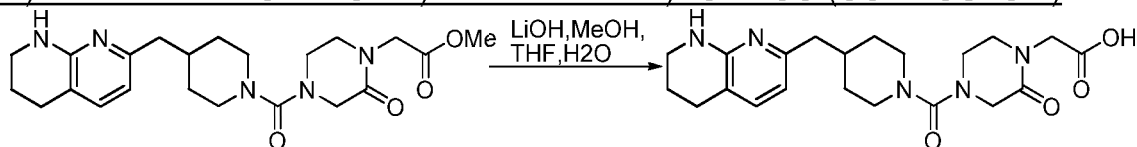
[0190]4-(2-metóxi-2-oxoetil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,50 g, 9,18 mmol) foi tratado com uma solução de HCl/EtOAc (4,0 M, 20 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metila como um sólido esbranquiçado (1,50 g). Rendimento de 98% (88% de pureza, UV = 214 nm, ESI 173,1 (M+H)+).

ETAPA 3: 2-(2-OXO-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0191] A uma mistura de 7-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (200 mg, 0,75 mmol) e trietilamina (300 mg, 2,96 mmol) em DCM (10 ml) a 0 °C foi adicionado trifosgênio (111 mg, 0,37 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metila (187 mg, 0,90 mmol) em DCM (5,0 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (300 mg). Rendimento de 93% (81% de pureza, UV = 214 nm, ESI 430,3 (M+H)+).

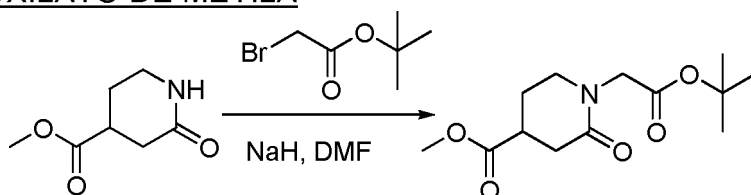
ETAPA 4: ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 2)



[0192] 2-(2-oxo-4-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)piperazin-1-il)acetato de metila (300 mg, 0,70 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (117 mg, 2,79 mmol) em THF/MeOH/água (5 ml/5 ml/5ml) durante 16 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa B (30 a 55% de MeCN) para gerar o composto 2 como um sólido branco (88 mg), rendimento de 23%. LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,939 min, ESI 416,1 (M+H)+. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (0,25 H, HCOOH), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,39-3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,37-2,39 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H).

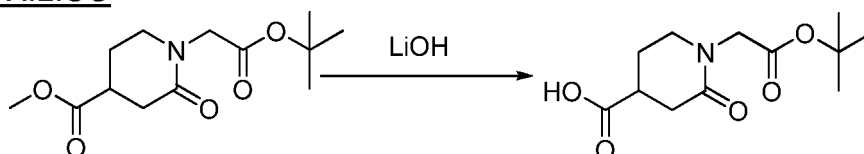
EXEMPLO 3: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTO 3)

ETAPA 1: 1-(2-TERC-BUTÓXI-2-OXOETIL)-2-OXOPIPERIDINA-4-CARBOXILATO DE METILA



[0193]A uma solução de 2-oxopiperidina-4-carboxilato de metila (2,90 g, 18,4 mmol) em DMF (30 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 886 mg, 22,1 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado 2-bromoacetato de terc-butila (4,32 g, 22,1 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, depois extinta com água (20 ml) e extraída com EtOAc (50 mlx5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 4:1) para gerar 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)-2-oxopiperidina-4-carboxilato de metila como um óleo incolor (1,5 g). Rendimento de 30% (90% de pureza, UV = 214 nm, ESI 216,1 (M+H)+).

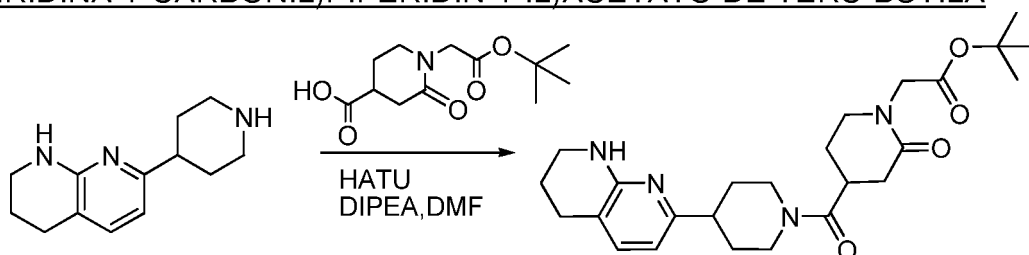
ETAPA 2: ÁCIDO 1-(2-TERC-BUTÓXI-2-OXOETIL)-2-OXOPIPERIDINA-4-CARBOXÍLICO



[0194]1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)-2-oxopiperidina-4-carboxilato de metila (1,00 g, 3,68 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (201 mg, 4,79 mmol) em THF/MeOH/água (20 ml/20 ml/20 ml) à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi ajustada para pH ~5

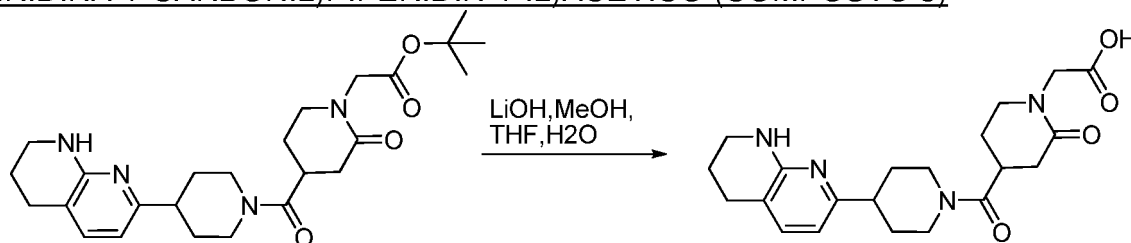
com HCl aquoso (3,0 M, 10 ml) e extraída com EtOAc (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para gerar o produto desejado ácido 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)-2-oxopiperidina-4-carboxílico como um óleo amarelo pálido (900 mg). Rendimento de 95% (85% de pureza, UV = 214 nm, ESI 202,0 (M+H)+).

ETAPA 3: 2-(2-OXO-4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE TERC-BUTILA



[0195] Uma mistura de ácido 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)-2-oxopiperidina-4-carboxílico (150 mg, 0,58 mmol) e 7-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (178 mg, 0,70 mmol), DIEA (500 mg, 3,87 mmol) e HATU (450 mg, 1,18 mmol) em DMF (5,0 ml) foi agitada a 50 °C durante 2 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado como um óleo amarelo pálido (150 mg). Rendimento de 56% (86% de pureza, UV = 214 nm, ESI 457,4 (M+H)+).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 3)

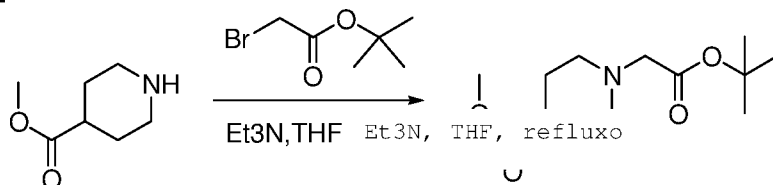


[0196] 2-(2-oxo-4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)piperidina-1-

carbonil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila (150 mg, 0,33 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (69 mg, 1,64 mmol) em THF/MeOH/água (5 ml/5 ml/5 ml) à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa B (33 a 50% de MeCN) para gerar o composto 3 do produto desejado como um sólido branco (20 mg, 15% de rendimento). LC/MS D: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,373 min, ESI 401,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (0,15 H, HCOOH), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 5H), 3,13- 3,06 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 5H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H).

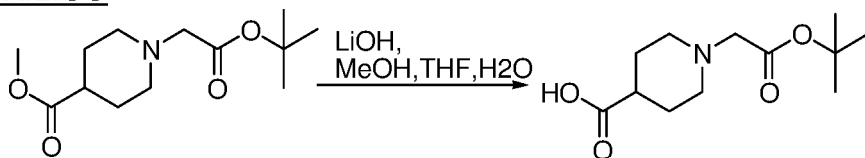
EXEMPLO 4: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 4)

ETAPA 1: 1-(2-TERC-BUTÓXI-2-OXOETIL)PIPERIDINA-4-CARBOXILATO DE METILA



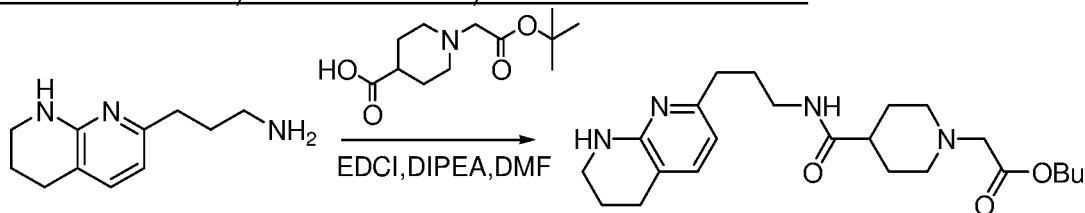
[0197]A uma solução de éster metílico de ácido piperidina-4-carboxílico (1,43 g, 1 mmol) e trietilamina (2,02 g, 2 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado éster terc-butílico do ácido bromoacético (1,95 g, 1 mmol). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de metila como um óleo incolor (0,77 g) Rendimento de 30%. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 3H), 1,94-1,77 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

ETAPA 2: ÁCIDO 1-(2-TERC-BUTÓXI-2-OXOETIL)PIPERIDINA-4-CARBOXÍLICO



[0198] Uma mistura de 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de metila (0,77 g, 3,0 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (126 mg, 3,0 mmol) em MeOH (10 ml), THF (5 ml) e H₂O (5 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente orgânico foi removido sob vácuo; depois foi adicionado HCl aquoso (1 N) a pH ~5. A mistura foi extraída com EtOAc (10 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo para gerar o produto desejado ácido 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico como um óleo incolor (590 mg). Rendimento de 81% (ESI 244 (M+H)+).

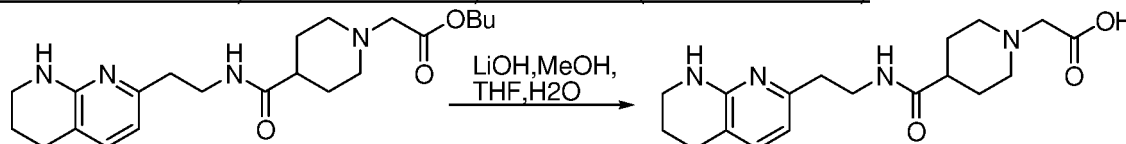
ETAPA 3: 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE BUTILA



[0199] Uma mistura de cloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (140 mg, 0,62 mmol), ácido 1-(2-terc-butóxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,41 mmol), EDCI (118 mg, 0,62 mmol) e DIPEA (159 mg, 1,23 mmol) em DMF (4 ml) foi agitada a 50 °C durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-(4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1, 8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperidin-1-il)acetato de butila como um óleo amarelo (120 mg). Rendimento de 70% (95% de pureza, UV = 254 nm, ESI

417,2 (M+H)+).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 4)

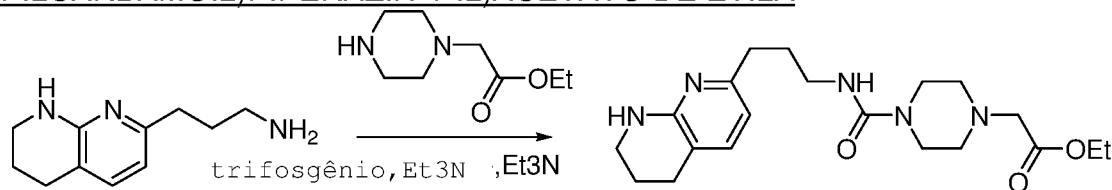


[0200]2-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etilcarbamoil)piperidin-1-

il)acetato de butila (120 mg, 0,29 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (59 mg, 1,40 mmol) em MeOH (4 ml), THF (2 ml) e H₂O (2 ml) a 40 °C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% MeCN) para gerar o composto 4 como um sólido branco (40 mg, 39% de rendimento). LC/MS C: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,36 min, ESI 361 (M+H)+. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,39 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,58-2,43 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 4H).

EXEMPLO 5: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 5)

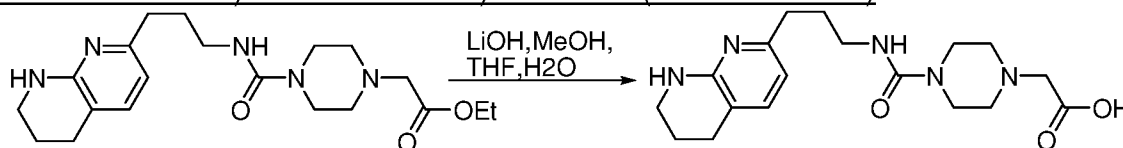
ETAPA 1: 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0201]A uma mistura de cloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (200 mg, 0,88 mmol) e trietilamina (177 mg, 1,75 mmol) em DCM (6 ml) a 0 °C foi adicionado trifosgênio (157 mg, 0,52 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado 2-(piperazin-1-il)acetato de etila (151 mg,

0,88 mmol) em DCM (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 10:1) para gerar o produto desejado como um sólido branco (226 mg). Rendimento de 66% (ESI 390,1 (M+H)+).

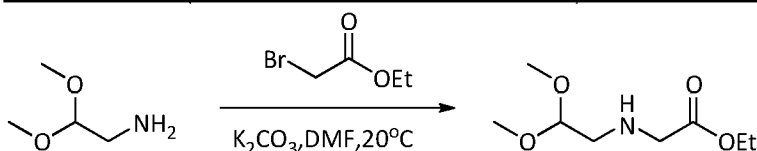
ETAPA 2: ÁCIDO 2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 5)



[0202]2-(4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperazin-1-il)acetato de etila (200 mg, 0,51 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (100 mg, 2,38 mmol) em MeOH (4 ml), THF (2 ml) e H₂O (2 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 5 (MRT-A0034) como um sólido branco (45 mg), rendimento de 24%. LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,794 min, ESI 362,1 (M+H)+. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 4H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 6H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91-1,80 (m, 4H).

EXEMPLO 6: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO (S)-2-(3-(HIDROXIMETIL)-2-OXO-4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 6)

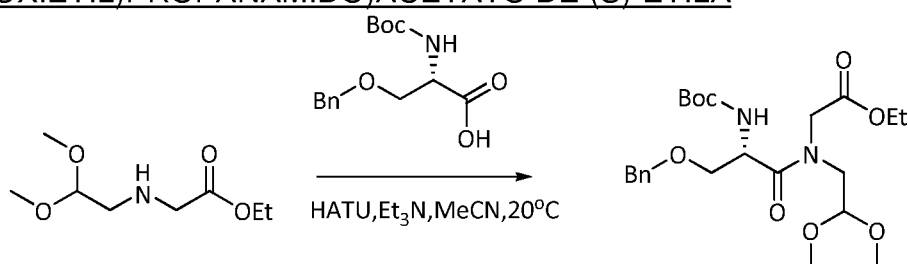
ETAPA 1: 2-(2,2-DIMETOXIETILAMINO)ACETATO DE ETILA



[0203]Uma mistura de 2,2-dimetoxietanamina (5,0 g, 47,55 mmol), 2-

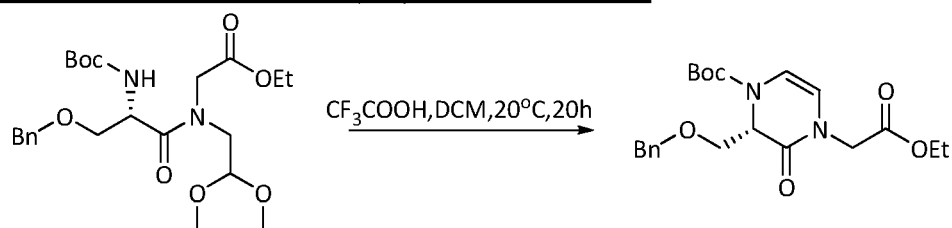
bromoacetato de etila (7,9 g, 47,30 mmol) e K_2CO_3 (6,64 g, 48,04 mmol) em DMF (40 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-(2,2-dimetoxietilamino)acetato de etila como um óleo incolor (6,5 g). Rendimento de 71% (ESI 191,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-(3-(BENZILÓXI)-2-(TERC-BUTOXICARBONILAMINO)-N-(2,2-DIMETOXIETIL)PROPANAMIDO)ACETATO DE (S)-ETILA



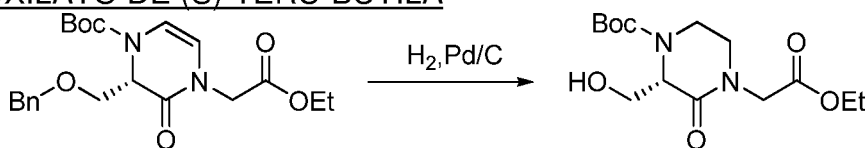
[0204] Uma mistura de 2-(2,2-dimetoxietilamino)acetato de etila (1,0 g, 5,23 mmol), ácido (S)-3-(benzilóxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanóico (1,54 g, 5,23 mmol), HATU (2,98 g, 7,84 mmol) e DIEA (2,02 g, 15,68 mmol) em MeCN (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 2-(3-(benzilóxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-N-(2,2-dimetoxietil)propanamido)acetato de (S)-etila como um óleo incolor (1,9 g). Rendimento de 77% (ESI 468 (M+H)⁺).

ETAPA 3: (S)-TERC-BUTIL-2-(BENZILOXIMETIL)-4-(2-ETÓXI-2-OXOETIL)-3-OXO-3,4-DI-HIDROPIRAZINA-1(2H)-CARBOXILATO



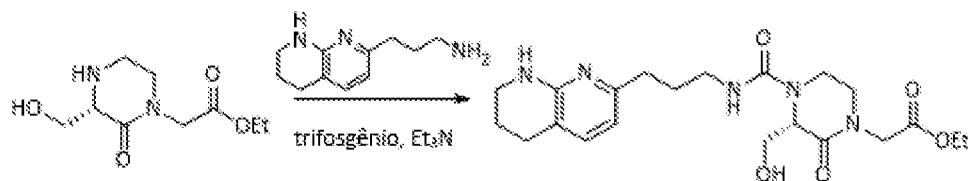
[0205] Uma mistura de 2-(3-(benzilóxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-N-(2,2-dimetoxietil)propanamido)acetato de (S)-etila (1,5 g, 3,2 mmol) e CF_3COOH (1,09 g, 9,6 mmol) em DCM (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 2-(benziloximetil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de (S)-terc-butila como um óleo incolor (700 mg). Rendimento de 72% (ESI 404 (M+H)⁺). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H), 6,36-6,13 (m, 1H), 5,63 (dd, $J = 49,5, 6,0$ Hz, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,51-4,33 (m, 3H), 4,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 10H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H).

ETAPA 4: 4-(2-ETÓXI-2-OXOETIL)-2-(HIDROXIMETIL)-3-OXOPIPERAZINA-1-CARBOXILATO DE (S)-TERC-BUTILA



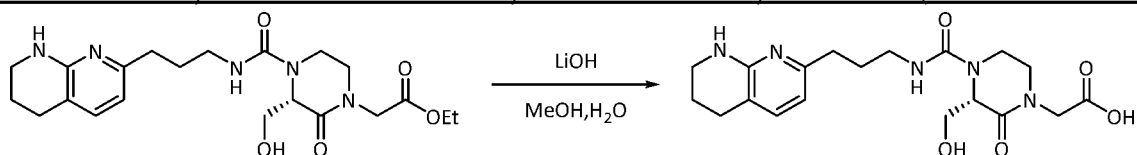
[0206] Uma mistura de (S)-terc-butil-2-(benziloximetil)-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato (700 mg, 2,3 mmol) e Pd/C (140 mg, 20% em peso) em MeOH (10 ml) foi agitada sob H_2 balão à temperatura ambiente durante a noite. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite e o bolo do filtro foi lavado com MeOH (10 ml \times 2). Os filtrados combinados foram concentrados a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-(hidroximetil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butila como um óleo incolor (540 mg). Rendimento de 99% (ESI 316 (M+H)⁺).

ETAPA 5: (S)-ETIL-2-(3-(HIDROXIMETIL)-2-OXO-4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO



[0207] Uma mistura de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (212 mg, 1,11 mmol), trifosgênio (137 mg, 0,46 mmol) e trietilamina (562 mg 5,55 mmol) em DCM (8 ml) foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Foi adicionada uma solução de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-(hidroximetil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (200 mg, 0,93 mmol) em DCM (2 ml) gota a gota por seringa a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:CH₃OH 20:1) para gerar o produto desejado 2-(3-(hidroximetil)-2-oxo-4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperazin-1-il)acetato de (S)-etila como um óleo incolor (250 mg). Rendimento de 63% (ESI 433 (M+H)⁺).

ETAPA 6: ÁCIDO (S)-2-(3-(HIDROXIMETIL)-2-OXO-4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 6)

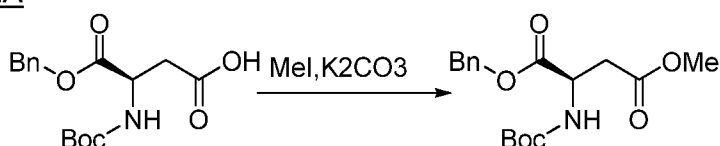


[0208] 2-(3-(hidroximetil)-2-oxo-4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperazin-1-il)acetato de (S)-etila (250 mg, 0,58 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (97 mg, 2,31 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 6 como um sólido branco (25 mg, rendimento de 11%). LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,58 min, ESI 405,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,4

Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 11,5, 7,1$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 11,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 11,7, 4,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,49-3,35 (m, 4H), 3,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,97-1,70 (m, 4H).

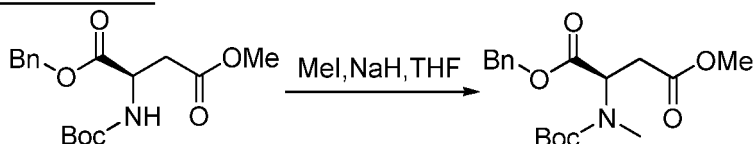
EXEMPLO 7: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(3-(1-METIL-3-(4-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)UREIDO)-2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS 7-E1 E 7-E2)

ETAPA 1: 2-(TERC-BUTOXICARBONILAMINO)SUCCINATO DE 4-METIL (R)-1-BENZILA



[0209] Uma mistura de ácido (R)-4-(benzilóxi)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanóico (11,0 g, 34,0 mmol), K_2CO_3 (17,0 g, 123 mmol) e MeI (6,50 ml, 104 mmol) em acetona (500 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc (200 ml x 5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para gerar 2-(terc-butoxicarbonilamino)succinato de 4-metil (R)-1-benzila como um sólido amarelo (11,0 g). Rendimento de 98% (pureza de 94%, UV = 214 nm, ESI 238,1 (M+H)+).

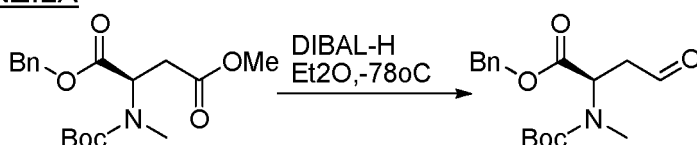
ETAPA 2: 2-(TERC-BUTOXICARBONIL(METIL)AMINO)SUCCINATO DE (R)-1-BENZIL 4-METILA



[0210] A uma solução de 2-(terc-butoxicarbonilamino)succinato (R)-1-benzil 4-metila (3,00 g, 8,89 mmol) e MeI (1,50 ml, 24,1 mmol) em DMF (30 ml) a 0 °C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 533 mg, 13,3 mmol). A mistura foi agitada à

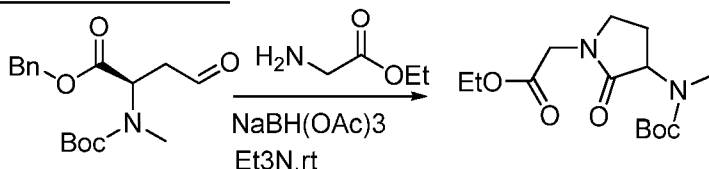
temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida, diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (50 ml x 5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para gerar 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)succinato (R)-1-benzil 4-metila como um amarelo óleo (3,00 g). Rendimento de 98% (88% de pureza, UV = 214 nm, ESI 252,3 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-(TERC-BUTOXICARBONIL(METIL)AMINO)-4-OXOBUTANOATO DE (R)-BENZILA



[0211]A uma solução de 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)succinato de (R)-1-benzil 4-metila (3,00 g, 8,54 mmol) em Et₂O anidro (150 ml) a -78 °C foi adicionado DIBAL-H gota a gota (1,0 M, 17,0 ml). A mistura foi agitada a -78 °C durante 1 hora, depois extinguiu-se com solução sat aquosa de NH₄Cl (20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, depois filtrada e extraída com EtOAc (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para gerar o produto desejado como um óleo amarelo pálido (2,5 g). Rendimento de 92% (80% de pureza, UV = 214 nm, ESI 222,4 (M+H)⁺).

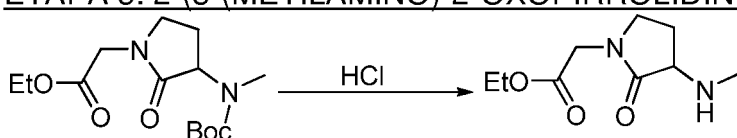
ETAPA 4: 2-(3-(TERC-BUTOXICARBONIL(METIL)AMINO)-2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0212]Uma mistura de 2-aminoacetato de etila (4,42 g, 31,7 mmol), trietilamina (7,5 ml, 54,1 mmol), NaBH(OAc)₃ (4,00 g, 18,8 mmol), ácido acético (cat) e 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-4-oxobutanoato de (R)-benzila (1,61 g, 5,01 mmol) em DCM

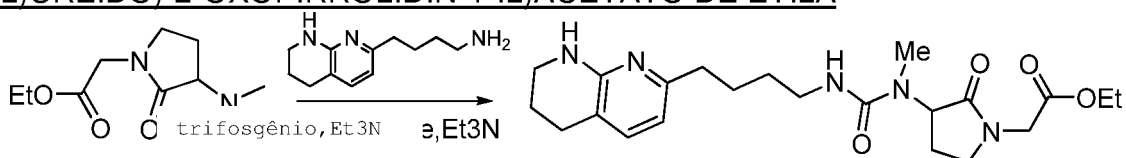
(100 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi extinta com água (20 ml) e extraída com DCM (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a vácuo, e o resíduo foi purificado pela coluna C18 de fase reversa (35% ~ 50% de MeCN em H₂O (0,5% de NH₄HCO₃)) para gerar o produto desejado como um óleo amarelo pálido (410 mg). Rendimento de 18% (pureza de 95%, UV = 214 nm, ESI 201,3 (M+H)⁺).

ETAPA 5: 2-(3-(METILAMINO)-2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0213] 2-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etila (410 mg, 1,36 mmol) foi tratado com uma solução de HCl em dioxano (4,0 M, 10 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada a vácuo para gerar o produto desejado como um sólido amarelo pálido (340 mg). Rendimento de 95% (pureza de 95%, UV = 214 nm, ESI 201,3 (M+H)⁺).

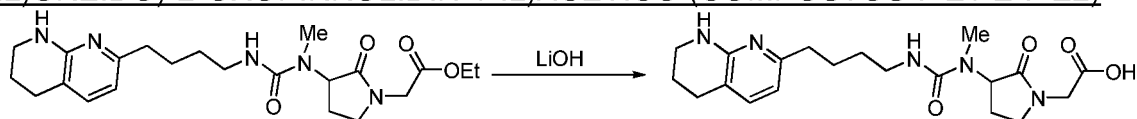
ETAPA 6: 2-(3-(1-METIL-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)UREIDO)-2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0214] A uma mistura de 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amina (375 mg, 1,55 mmol) e trietilamina (1,00 ml) em DCM (20 ml) a 0 °C foi adicionado trifosgênio (250 mg, 0,85 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado 2-(3-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etila (340 mg, 1,68 mmol) em DCM (5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-(3-(1-metil-3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-

il)butil)ureido)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etila como um sólido amarelo pálido (300 mg).
Rendimento de 45% (82% de pureza, UV = 214 nm, ESI 432,4 (M+H)+).

ETAPA 7: ÁCIDO 2-(3-(1-METIL-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)UREIDO)-2-OXOPIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 7-E1 E 7-E2)



[0215]2-(3-(1-metil-3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)ureido)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etila (300 mg, 0,70 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (292 mg, 6,95 mmol) em MeOH (7,5 ml) e água (2,5 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (35 a 65% de MeCN) para gerar o composto 7 racêmico como um sólido branco (245 mg, 85% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar composto de produtos enantioméricos 7-E1 (118 mg) e o composto 7-E2 (95 mg) como sólidos brancos.

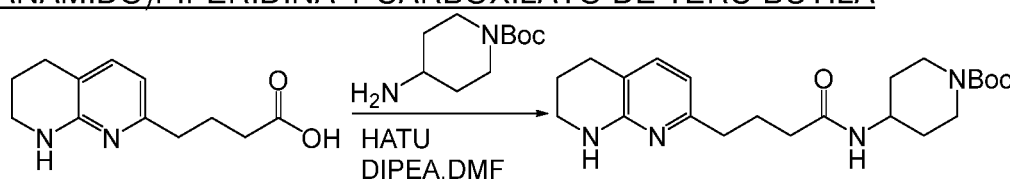
[0216]Composto 7-E1 LC/MS A: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,376 min, ESI 404,3 (M+H)+. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,38 (m, 2), 6,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,41-1,40 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,91 min.

[0217]Composto 7-E2 LC/MS A: 99,5% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,37 min, ESI 404,4 (M+H)+. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,38 (m, 2), 6,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,41-1,40 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,02 min.

min.

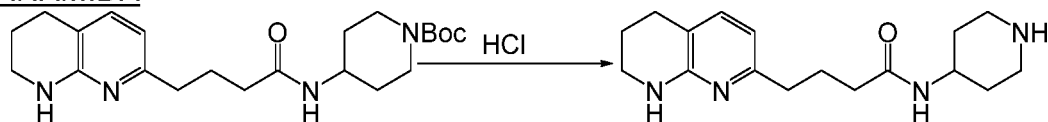
EXEMPLO 8: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 8-E1 E 8-E2)

ETAPA 1: 4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0218] Uma mistura de ácido 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanóico (500 mg, 2,27 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (454 mg, 2,27 mmol), HATU (1.296 mg, 3,41 mmol) e DIEA (879 mg, 6,81 mmol) em DMF (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (620 mg). Rendimento de 68% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 402,0 (M+H)⁺).

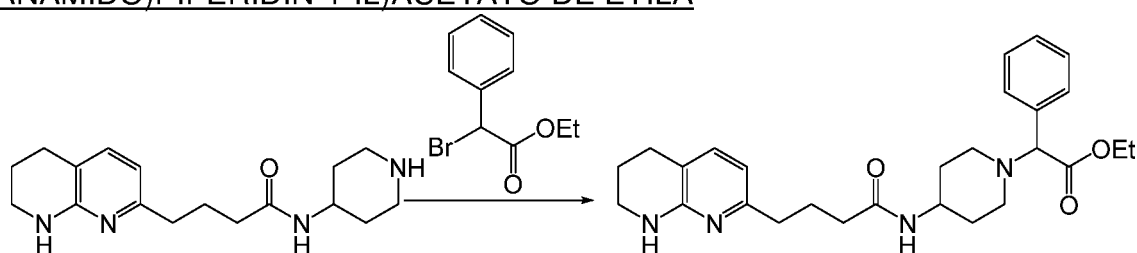
ETAPA 2: N-(PIPERIDIN-4-IL)-4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDA



[0219] 4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (620 mg, 1,54 mmol) foi tratado com HCl (4 ml, 15,4 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 40:1) para gerar o

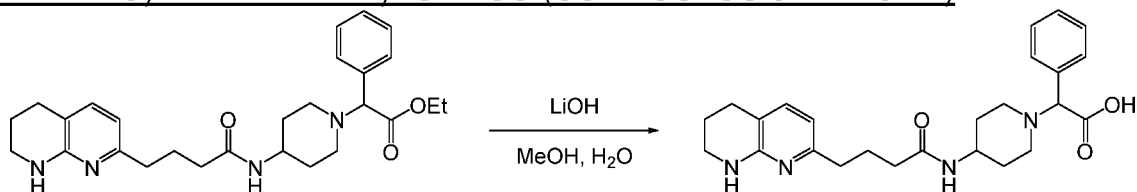
produto desejado N-(piperidin-4-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida como um óleo amarelo (440 mg). Rendimento de 95% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 302 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0220] Uma mistura de N-(piperidin-4-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida (200 mg, 0,66 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (192 mg, 0,79 mmol), DIEA (255 mg, 1,98 mmol) e K₂CO₃ (273 mg, 1,98 mmol) em MeCN (4 ml) foi agitada a 50 °C durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidin-1-il)acetato de etila como um óleo amarelo (160 mg). Rendimento de 52% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 464 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 8-E1 E 8-E2)



[0221] 2-fenil-2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidin-1-il)acetato de etila (160 mg, 0,34 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (58 mg, 1,38 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN)

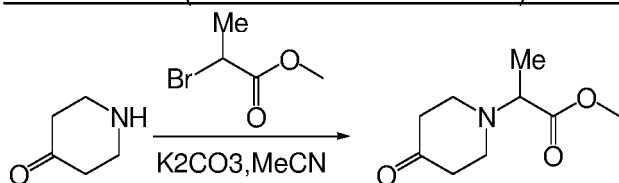
para gerar o composto 8 racêmico como um sólido branco (65 mg, 44% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar composto 8-E1 de produtos enantioméricos (32 mg) e o composto 8-E2 (31 mg) como sólidos brancos.

[0222]Composto 8-E1 LC/MS A: 95% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 436 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,58 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 4H), 2,96-2,69 (m, 6H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,86-1,28 (m, 6H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,09 min.

[0223]Composto 8-E2 LC/MS A: 95,8% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 436 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,58 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 4H), 2,96-2,69 (m, 6H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,86-1,28 (m, 6H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,8 min.

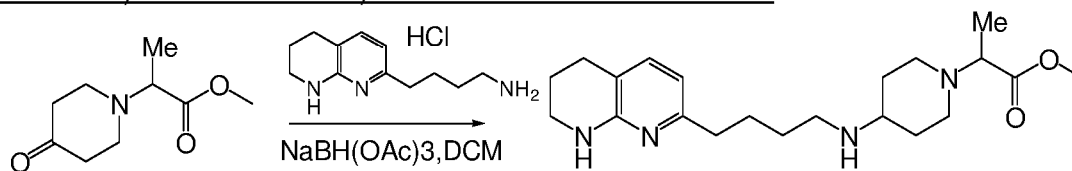
EXEMPLO 9: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)PROPANOÍCO (COMPOSTO 9)

ETAPA 1: 2-(4-OXOPIPERIDIN-1-IL)PROPANOATO DE METILA



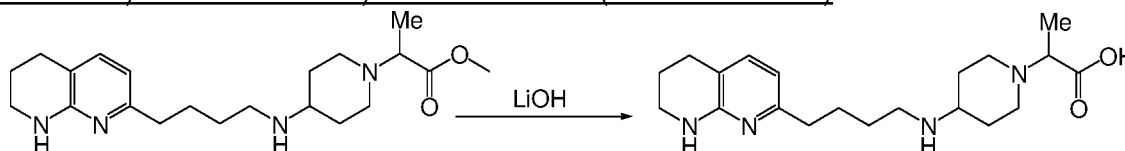
[0224]Uma mistura de cloridrato de piperidina-4-ona (1,0 g, 7,38 mmol), 2-bromopropanoato de metila (1,85 g, 11,06 mmol) e K₂CO₃ (3,06 g, 22,13 mmol) em MeCN (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente temperatura durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado como um óleo incolor (1,2 g). Rendimento de 88% (80% de pureza, UV = 214 nm, ESI 186,1 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)PROPANOATO DE METILA



[0225]A uma solução de cloridrato de 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amina (200 mg, 0,72 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionada trietilamina (145 mg, 1,44 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 10 min e, em seguida, foram adicionados 2-(4-oxopiperidin-1-il)propanoato de metila (213 mg, 0,86 mmol), NaBH(OAc)₃ (457 mg, 2,16 mmol) e uma gota de HOAc. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado como um óleo incolor (240 mg). Rendimento de 89% (100% de pureza, UV = 254 nm, ESI 375,3 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 9)

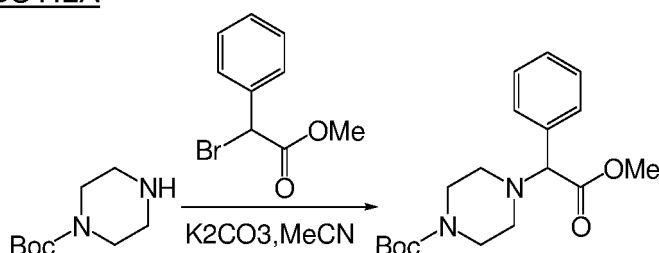


[0226]2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)piperidin-1-il)propanoato de metila (100 mg, 0,27 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (42 mg, 1,0 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 9 como um sólido branco (35 mg, rendimento de 36%). LC/MS C: 97,2% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,166 min, ESI 361,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,39-3,18 (m, 4H), 2,91-

2,83 (m, 3H), 2,72-2,53 (m, 6H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 6H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

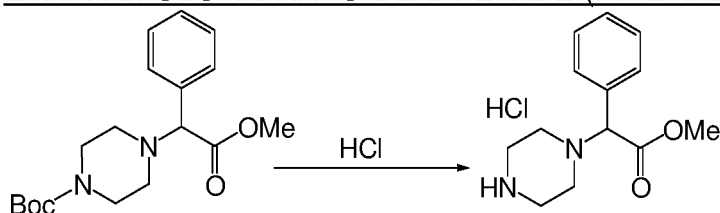
EXEMPLO 10: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 10-E1 E 10-E2)

ETAPA 1: 4-(2-METOXI-2-OXO-1-FENILETIL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



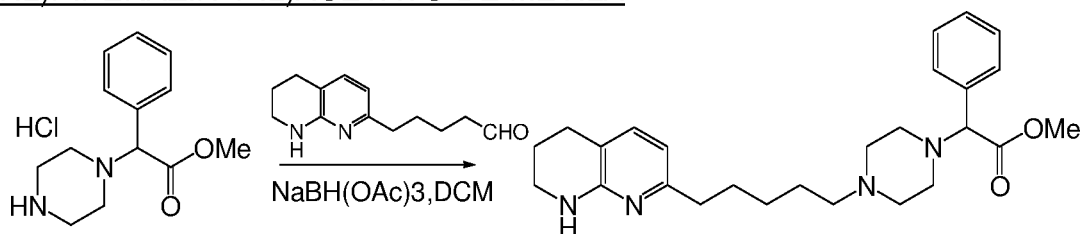
[0227] Uma mistura de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,5 g, 8,05 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (2,21 g, 9,66 mmol) e K_2CO_3 (3,33 g, 24,15 mmol) em MeCN (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:2) para gerar o produto desejado como um óleo incolor (1,6 g). Rendimento de 60% (ESI 235 ($M + H-100$)⁺).

ETAPA 2: CLORIDRATO DE 2-FENIL-2-(PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE METILA



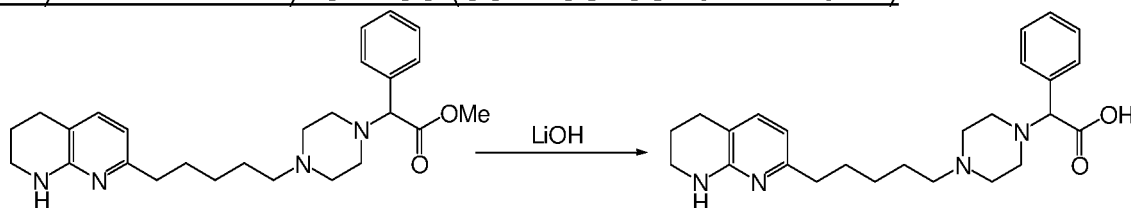
[0228] 4-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,50 mmol) foi tratado com uma solução de HCl/dioxano (2,0 M, 10 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas, depois concentrada a vácuo para gerar o produto desejado como um sólido branco (389 mg). Rendimento de 96% (ESI 235 ($M+H$)⁺).

ETAPA 3: 2-FENIL-2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0229]A uma solução de cloridrato de 2-fenil-2-(piperazin-1-il)acetato de metila (150 mg, 0,55 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionada trietilamina (112 mg, 1,11 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 10 min e, em seguida, foram adicionados 5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanal (120 mg, 0,55 mmol), NaBH(OAc)₃ (350 mg 1,65 mmol) e uma gota de HOAc. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 10:1) para gerar o produto desejado como um óleo incolor (130 mg). Rendimento de 54% (100% de pureza, UV = 254 nm, ESI 437,3 (M+H)+).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 10-E1 E 10-E2)



[0230]2-fenil-2-(4-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)piperazin-1-il)acetato de metila (130 mg, 0,30 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (63 mg, 1,50 mmol) em MeOH (5,0 ml) e H₂O (1,0 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 10 racêmico como um sólido branco (70 mg, 55% de rendimento).

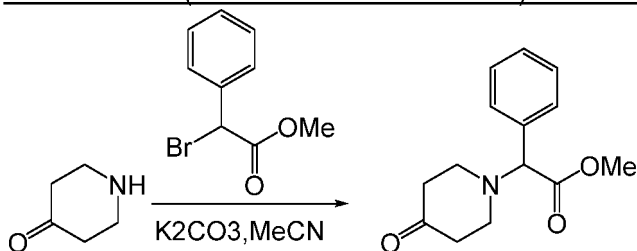
O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 10-E1 de produtos enantioméricos (21 mg) e composto 10-E2 (18 mg) como sólidos brancos.

[0231]Composto 10-E1 LC/MS A: 95% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 423,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43-7,41 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,86-2,39 (m, 14H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,29-1,17 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,93 min.

[0232]Composto 10-E2 LC/MS A: 95% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 423,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43-7,41 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,86-2,39 (m, 14H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,29-1,17 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 95%, Tr = 2,72 min.

EXEMPLO 11: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 11-E1 E 11-E2)

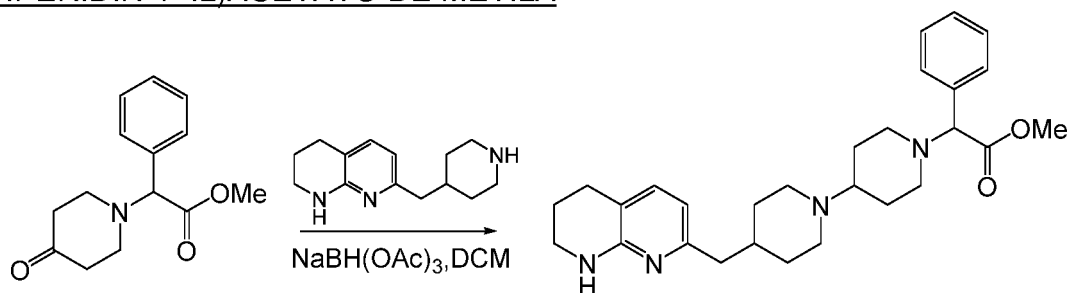
ETAPA 1: 2-(4-OXOPIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILA



[0233]Uma mistura de cloridrato de piperidina-4-ona (1,0 g, 7,38 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (2,53 g, 11,06 mmol) e K₂CO₃ (3,06 g, 22,13 mmol) em MeCN (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 2-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetato de metila como um óleo incolor (1,3

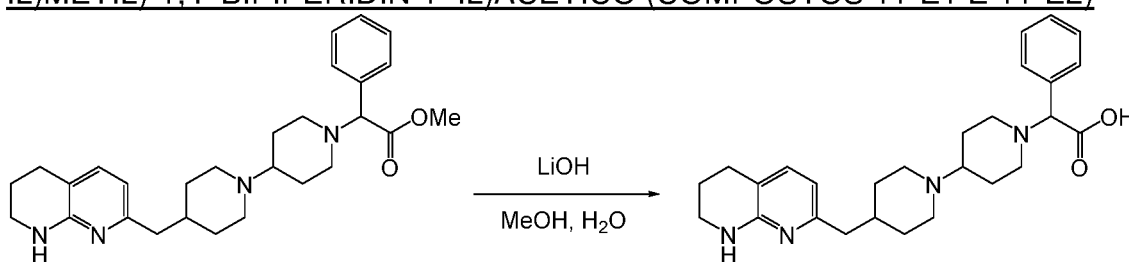
g). Rendimento de 71% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 248,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-FENIL-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACETATO DE METILA



[0234] Uma mistura de 7-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (152 mg, 0,66 mmol), 2-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetato (195 mg, 0,79 mmol) e NaBH(OAc)₃ (418 mg, 1,97 mmol) em DCM (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)-1,4'-bipiperidin-1'-il)acetato de metila como um óleo incolor (110 mg). Rendimento de 36% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 463 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 11-E1 E 11-E2)



[0235] 2-fenil-2-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)-1,4'-bipiperidin-1'-il)acetato de metila (110 mg, 0,24 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (42 mg, 1,0 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar o composto racêmico 11 como um sólido branco (55 mg, rendimento

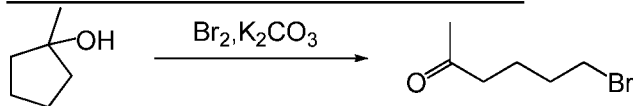
de 52%).O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 11-E1 de produtos enantioméricos (12 mg) e composto 11-E2 (15 mg) como sólidos brancos.

[0236]Composto 11-E1 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,5 min, ESI 449,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (br, 1H), 3,58-3,20 (m, 5H), 2,90-2,32 (m, 9H), 2,22-1,64 (m, 10H), 1,44-1,25 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,98 min.

[0237]Composto 11-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,5 min, ESI 449,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (br, 1H), 3,58-3,20 (m, 5H), 2,90-2,32 (m, 9H), 2,22-1,64 (m, 10H), 1,44-1,25 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,15 min.

EXEMPLO 12: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 12-E1 E 12-E2)

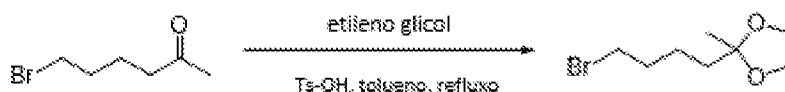
ETAPA 1: 6-BROMOHEXAN-2-ONA



[0238]Uma mistura de 1-metilciclopentanol (4,00 g, 39,94 mmol) e K₂CO₃ (33,11 g, 239,6 mmol) em CHCl₃ (130 ml) foi agitada a 0 °C durante 15 min., e em seguida bromo (10,23 ml, 199,7 mmol) foi então adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2,5 horas, depois vertida lentamente em uma solução Na₂S₂O₃ aquosa saturada arrefecida em gelo (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 100 ml), seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna

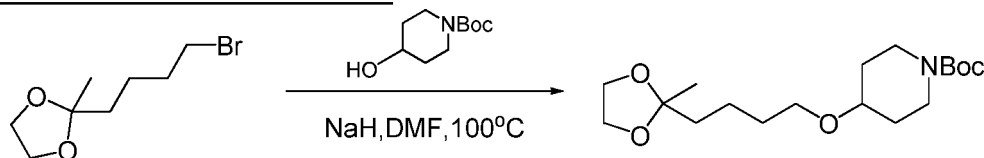
de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 3:1) para gerar o produto desejado 6-bromo-hexan-2-ona como um óleo incolor (4 g). Rendimento de 56% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI não encontrado). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,66-1,80 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H).

ETAPA 2: 2-(4-BROMOBUTIL)-2-METIL-1,3-DIOXOLANO



[0239]Em um balão de fundo redondo seco com chama equipado com uma barra de agitação magnética e um Dean-Stark sob N_2 , uma solução de 6-bromo-hexan-2-ona (2,0 g, 11,17 mmol), etileno glicol (6,93 g, 111,7 mmol) e TsOH (384 mg, 0,22 mmol) em tolueno (40 ml) foi aquecido em refluxo durante 3 h. Deixou-se a reação arrefecer até a temperatura ambiente e sat. aq. NaHCO_3 (60 ml) e acetato de etila (100 ml) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 100 ml), seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de petróleo:EtOAc 4:1) para gerar o produto desejado 2-(4-bromobutil)-2-metil-1,3-dioxolano como um óleo incolor (1,6 g). Rendimento de 64% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI não encontrado). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,90-4,04 (m, 4H).

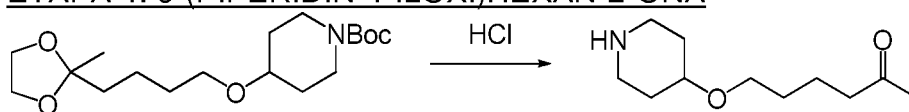
ETAPA 3: 4-(4-(2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)BUTOXI)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0240]Uma mistura de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (866 mg, 4,31 mmol) e NaH (287 mg, 7,18 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada a 0°C durante 1 hora.

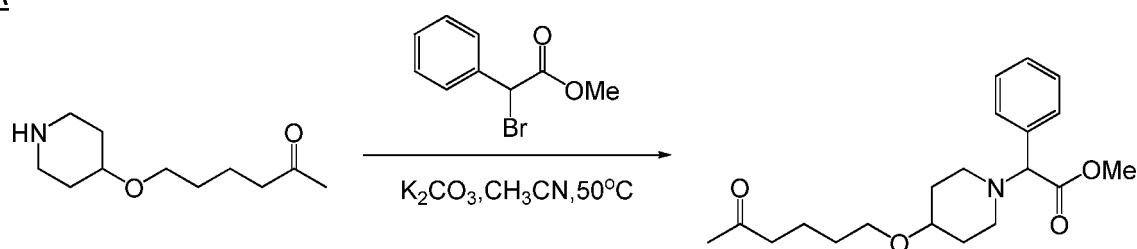
Uma solução de 2-(4-bromobutil)-2-metil-1,3-dioxolano (800 mg, 3,59 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado gota a gota à mistura acima, a 0 °C e a mistura de reação foi agitada a 100 °C durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 4-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo incolor (420 mg). Rendimento de 36% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 243 (M+H)⁺).

ETAPA 4: 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)HEXAN-2-ONA



[0241] 4-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (420 mg, 1,22 mmol) foi tratado com 4 M HCl (3,1 ml, 12,2 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:2) para gerar o produto desejado 6-(piperidin-4-iloxi)hexan-2-ona como um óleo incolor (290 mg). Rendimento de 97% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 243 (M+H)⁺).

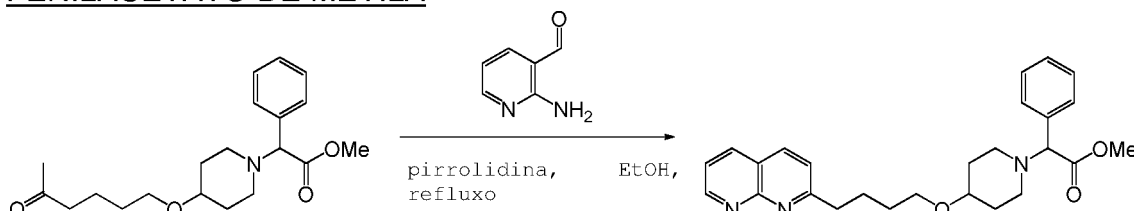
ETAPA 5: 2-(4-(5-OXOHEXILOXI)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILA



[0242] Uma mistura de 6-(piperidin-4-iloxi)hexan-2-ona (290 mg, 1,19 mmol), K₂CO₃ (493 mg, 3,57 mmol) e 2-bromo-2-fenilacetato de metila (409 mg, 1,79 mmol) em acetonitrila (8 ml) foi agitada a 50 °C durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:2) para gerar o produto desejado 2-(4-(5-oxohexiloxi)piperidin-1-il)-2-fenilacetato de metila um óleo incolor

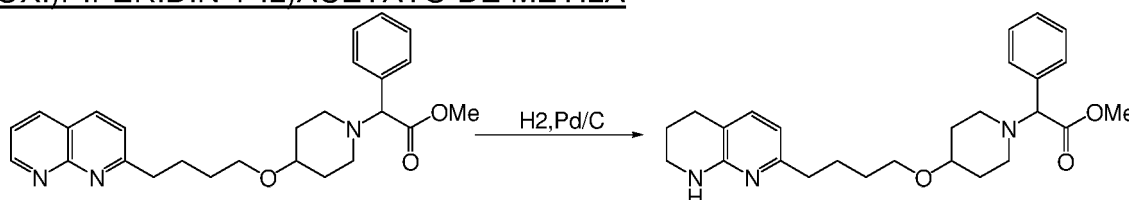
(340 mg). Rendimento de 82% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 347 (M+H)⁺).

ETAPA 6: 2-(4-(4-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILA



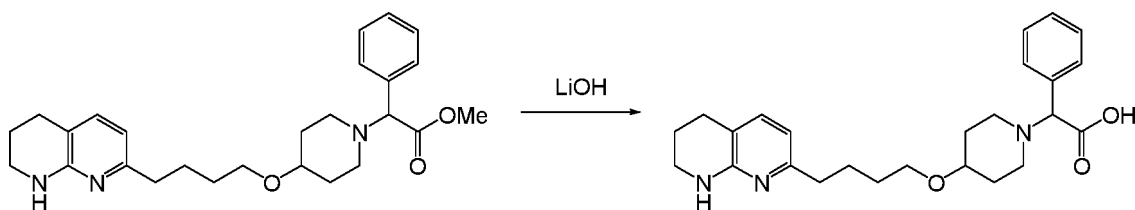
[0243] Uma mistura de 2-(4-(5-oxohexiloxi)piperidin-1-il)-2-fenilacetato (340 mg, 0,98 mmol), 2-aminonicotinaldeído (155 mg, 1,27 mmol) e pirrolidina (90 mg, 1,27 mmol) em etanol (8 ml) foi submetido a refluxo durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 40:1) para gerar o produto desejado 2-(4-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)piperidin-1-il)-2-fenilacetato de metila um óleo incolor (220 mg). Rendimento de 51% (98% de pureza, UV = 254 nm, ESI 434,5 (M+H)⁺).

ETAPA 7: 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0244] Uma mistura de 2-(4-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)piperidin-1-il)-2-fenilacetato de metila (220 mg, 0,51 mmol) e Pd/C (10%, 20 mg) em EtOAc (30 ml) foram agitados sob hidrogênio de balão à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi filtrada e concentrada para gerar o produto desejado como um óleo incolor (220 mg). Rendimento de 99% (92% de pureza, UV = 214 nm, ESI 438,4 (M+H)⁺).

ETAPA 8: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 12-E1 E 12-E2) (MRT-B0103)



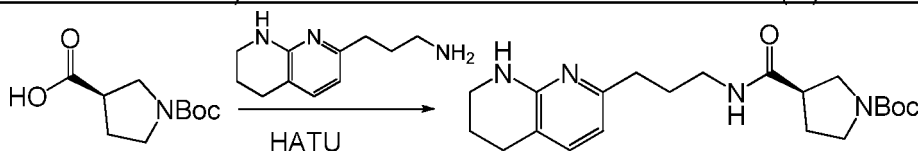
[0245] 2-(4-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)piperidin-1-il)-2-fenilacetato de metila (220 mg, 0,51 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (86 mg, 2,04 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% MeCN) para gerar o composto 12 racêmico como um sólido branco (42 mg, 19% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 12-E1 de produtos enantioméricos (17 mg) e composto 12-E2 (20 mg) como sólidos brancos.

[0246] Composto 12-E1 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,61 min, ESI 423,5 (M+H)⁺. 1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,61-7,50 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,19-1,79 (m, 7H), 1,56-1,63 (m, 5H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 96,2%, Tr = 1,88 min.

[0247] Composto 12-E2 LC/MS A: 97% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,61 min, ESI 423,5 (M+H)⁺. 1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,61-7,50 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,19-1,79 (m, 7H), 1,56-1,63 (m, 5H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 99,6%, Tr = 3,05 min.

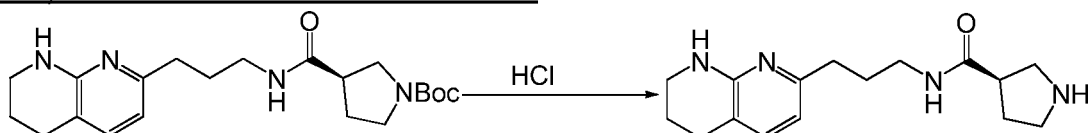
EXEMPLO 13: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 13-E1 E 13-E2)

ETAPA 1: 3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA



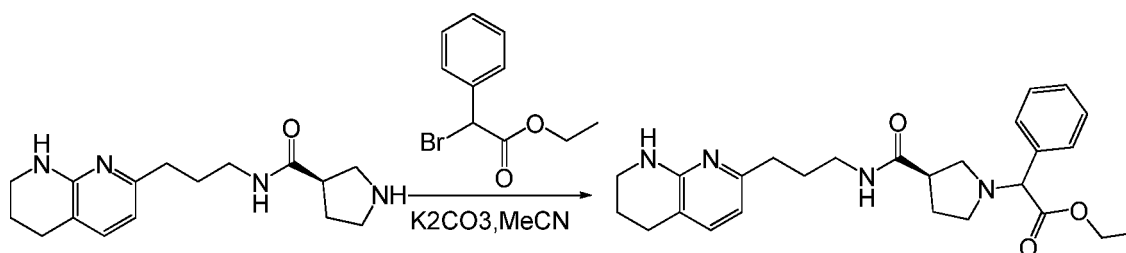
[0248] Uma mistura de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (124,7 mg, 0,58 mmol), 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (100 mg, 0,52 mmol), HATU (331 mg, 0,87 mmol) e DIPEA (374 mg, 2,9 mmol) em DMF (5,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 10:1) para gerar o produto desejado 3-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo amarelo (110 mg). Rendimento de 49% (ESI 389 (M+H)+).

ETAPA 2: (R)-N-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)PIRROLIDINA-3-CARBOXAMIDA



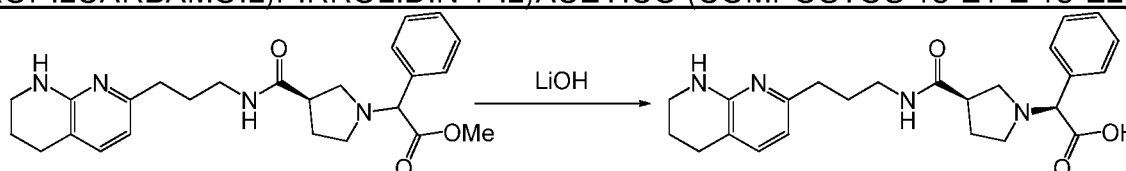
[0249] 3-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (110 mg, 0,29 mmol) foi tratado com um solução de HCl/dioxano (4,0 M, 2 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado como um óleo marrom (80 mg). Rendimento de 98% (ESI 289,2 (M+H)+).

ETAPA 3: 2-FENIL-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0250] Uma mistura de (R)-N-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)pirrolidina-3-carboxamida (80 mg, 0,28 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (68,6 mg, 0,28 mmol) e K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmol) em MeCN (2,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etila como um óleo incolor (70 mg). Rendimento de 71% (ESI 451,3 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 13-E1 E 13-E2)



[0251] 2-fenil-2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etila (70 mg, 0,16 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (65,1 mg, 1,55 mmol) em MeOH (2,0 ml) e H₂O (0,5 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa A (30 a 65% MeCN) para gerar dois diastereoisômeros de composto 13-E1 (6,1 mg) e composto 13-E2 (6,5 mg) como sólidos brancos.

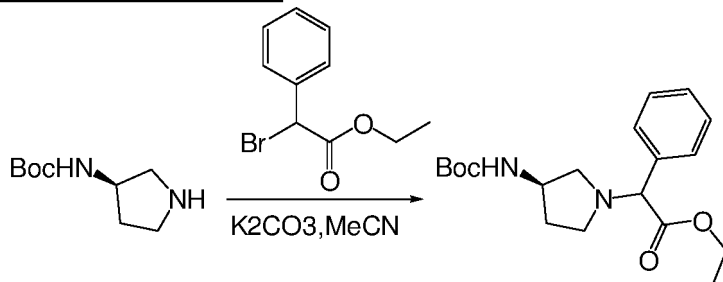
[0252] Composto 13-E1 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,23 min, ESI 423,7 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,46 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,43-3,37 (m, 3H), 3,25-

3,12 (m, 2H), 2,97-2,50 (m, 8H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 5H).

[0253]Composto 13-E2 LC/MS B: 97% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,23 min, ESI 423,7 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,54-7,53 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,05-2,83 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,09-1,87 (m, 6H).

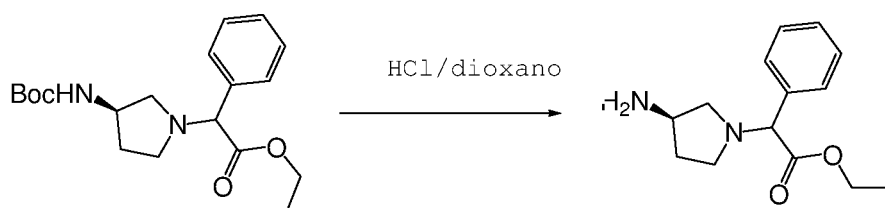
EXEMPLO 14: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 14)

ETAPA 1: 2-((R)-3-(TERC-BUTOXICARBONILAMINO)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE ETILA



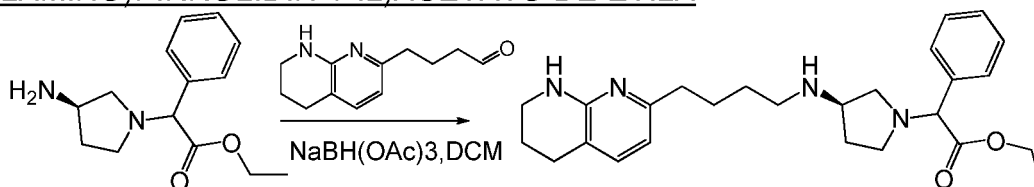
[0254]Uma mistura de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 1,07 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (390 mg, 1,60 mmol) e K₂CO₃ (445 mg, 3,22 mmol) em MeCN (5 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 3:1) para gerar o produto desejado 2-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de etila como um óleo amarelo (335 mg). Rendimento de 89% (ESI 349,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-((R)-3-AMINOPIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE ETILA



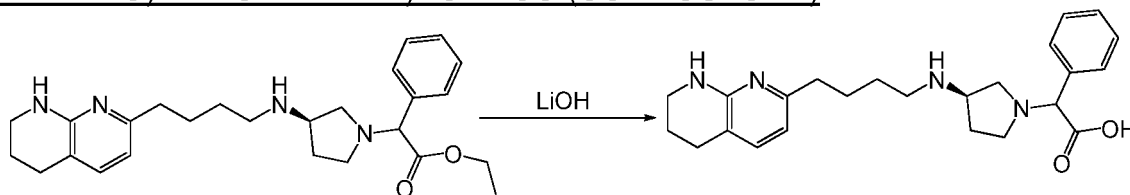
[0255] 2-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de etila (335 mg, 0,96 mmol) foi tratado com uma solução de HCl/dioxano (4,0 M, 4 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas, depois o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado 2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de etila como um óleo castanho (234 mg). Rendimento de 98% (ESI 249,2 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0256] Uma mistura de 2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de etila (234 mg, 0,94 mmol), 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanal (191 mg, 0,94 mmol) e NaBH(OAc)₃ (598 mg, 2,82 mmol) em DCM (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 15:1) para gerar o desejado 2-fenil-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)pirrolidin-1-il)acetato de etila como um óleo incolor (180 mg). Rendimento de 44% (ESI 437 (M+H)⁺).

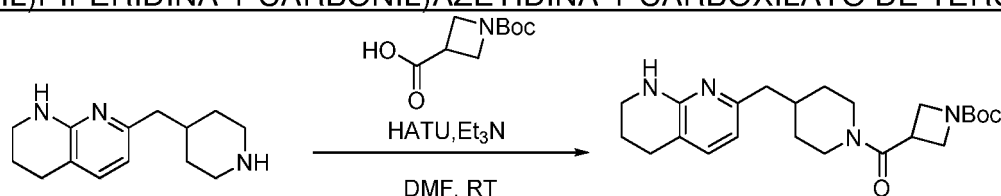
ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 14)



[0257] 2-fenil-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)pirrolidin-1-il)acetato de etila (180 mg, 0,41 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (86 mg, 2,05 mmol) em MeOH (5,0 ml) e H₂O (1,0 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 14 (52 mg) como um sólido amarelo. LC/MS E: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,03 min, ESI 409,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,61-7,54 (m, 2H), 7,54-7,20 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42-6,38 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,94-2,20 (m, 9H), 1,88-1,57 (m, 8H).

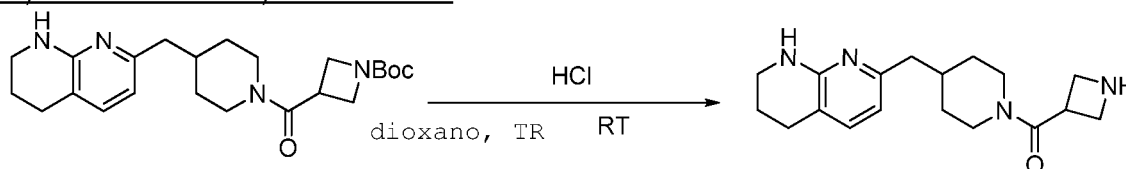
EXEMPLO 15: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTO 15)

ETAPA 1: 3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



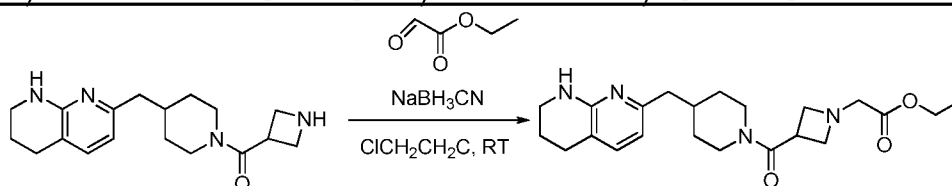
[0258] Uma mistura de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (132 mg, 0,66 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol), cloridrato de 7-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (200 mg, 0,66 mmol) e trietilamina (0,4 ml, 2,64 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 0:100) para gerar 3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido amarelo claro (210 mg). Rendimento de 77% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 415 (M+H)⁺).

ETAPA 2: AZETIDIN-3-IL(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)METANONA



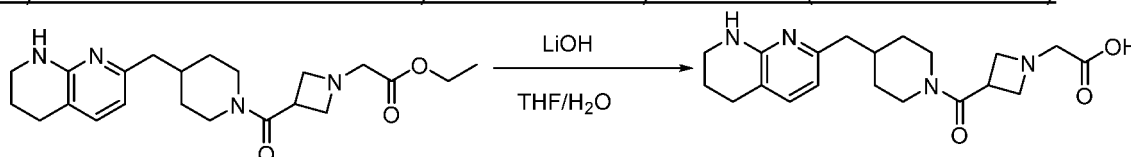
[0259] 3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (210 mg, 0,51 mmol) foi tratado com HCl (2 ml, 8 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo para gerar azetidin-3-il(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona como um sólido amarelo claro (189 mg). Rendimento de 100% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 315 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



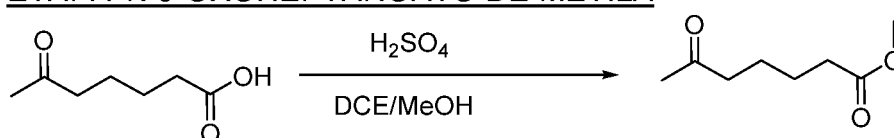
[0260] NaBH₃CN (103 mg, 6,63 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de azetidin-3-il(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona (158 mg, 0,41 mmol) e 2-oxoacetato de etila (0,1 ml, 0,12 mmol) em DCE à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 h, depois diluída com água (20 ml) e extraída com DCM (3 × 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos e concentrados para gerar 2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)acetato de etila como um óleo amarelo claro (150 mg). Rendimento de 92% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 401 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 15)

[0261] 2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)acetato de etila (163 mg, 0,41 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (34 mg, 0,81 mmol) em THF (4 ml) e H₂O (2 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% MeCN) para gerar o composto 15 como um sólido branco (15 mg). Rendimento de 10% (LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 373 (M+H)⁺). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,21-4,03 (m, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,48 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,63-2,49 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,05 (m, 2H).

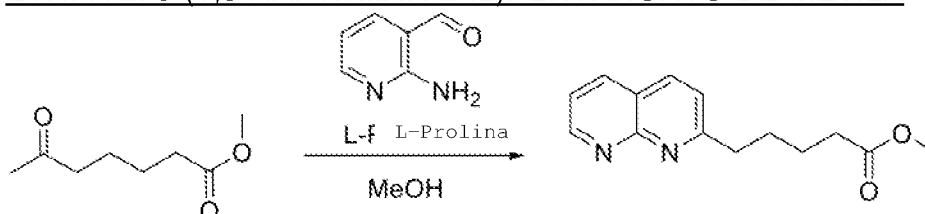
EXEMPLO 16: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 16)

ETAPA 1: 6-OXOHEPTANOATO DE METILA

[0262] H₂SO₄ concentrado (0,2 ml) foi adicionado a uma solução agitada de ácido 6-oxo-heptanóico (10 g, 69 mmol) em DCE/MeOH (50 ml/20 ml). A mistura foi agitada a 90 °C durante a noite. A solução foi arrefecida até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com DCM (200 ml), lavado com solução de NaHCO₃ saturada, água, salmoura, seco e concentrado para gerar 6-oxo-heptanoato de metila como um líquido amarelo claro (8,4 g). Rendimento de 76% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 159

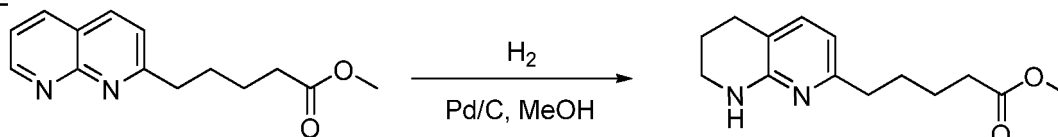
(M+H)⁺).

ETAPA 2: 5-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTANOATO DE METILA



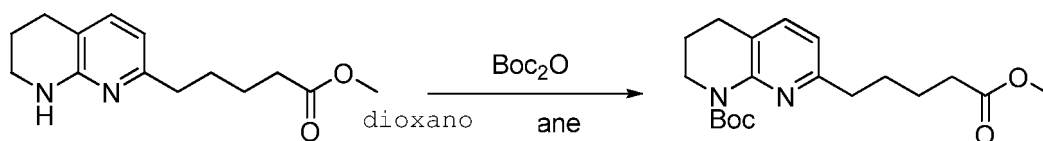
[0263] Uma mistura de 6-oxo-heptanoato de metila (11 g, 69,53 mmol), 2-aminonicotinaldeído (8,5 g, 69,53 mmol) e L-prolina (4 g, 34,77 mmol) em MeOH (100 ml) foi agitada a 90 °C durante a noite. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada. O produto em bruto foi purificado por coluna de gel de sílica (EtOAc) para gerar 5-(1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metila como um sólido amarelo claro (7 g). Rendimento de 65% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 245 (M+H)⁺). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (dd, *J* = 4,2, 1,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H).

ETAPA 3: 5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTANOATO DE METILA



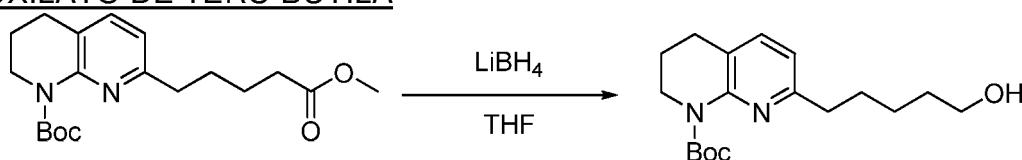
[0264] Uma mistura de 5-(1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metila (5 g, 20,47 mmol) e Pd/C (500 mg) em MeOH (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob o balão H₂ durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada para gerar 5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metila como um óleo castanho claro (4,2 g). Rendimento de 83% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 249 (M+H)⁺).

ETAPA 4: 7-(5-METOXI-5-OXOPENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



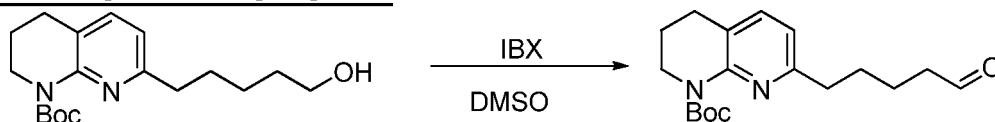
[0265] Uma mistura de 5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoato de metila (2,4 g, 9,7 mmol) e Boc₂O (11 g, 48 mmol) em dioxano (20 ml) foi agitada a 80 °C durante 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar 7-(5-metoxi-5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato como um óleo amarelo claro (1,8 g), rendimento de 53% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 349 (M+H)⁺).

ETAPA 5: 7-(5-HIDROXIPENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0266] Uma mistura de 7-(5-metoxi-5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (740 mg, 2,12 mmol) e LiBH₄ (93 mg, 4,24 mmol) em THF (10 ml) foi agitada a 75 °C durante 2 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada, diluída com EtOAc (20 ml), lavada com água e salmoura, seca e concentrada para gerar 7-(5-hidroxipentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (500 mg). Rendimento de 73% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 321 (M+H)⁺).

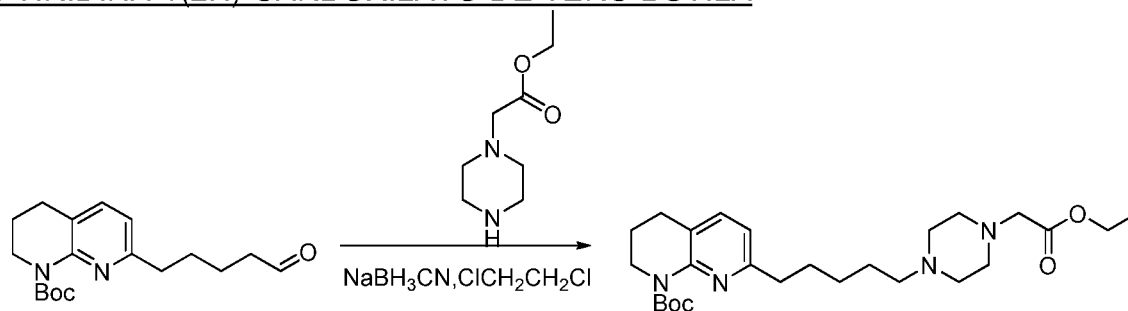
ETAPA 6: 7-(5-OXOPENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0267] Adicionou-se IBX (1,22 g, 4,36 mmol) a DMSO (15 ml) e agitou-se até a solução ficar clara. 7-(5-hidroxipentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-

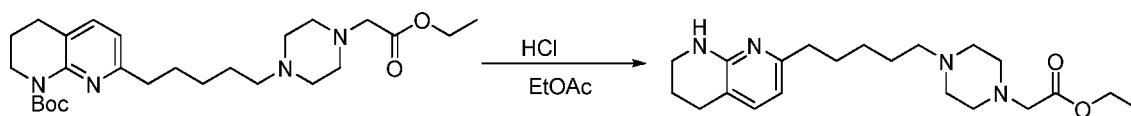
butila (700 mg, 2,18 mmol) em DMSO 5 ml) foi adicionado gota a gota à solução e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, depois diluída com água (80 ml) e extraída com DCM (300 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar 7-(5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (498 mg) Rendimento de 72% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 319 (M+H)⁺).

ETAPA 7: 7-(5-(4-(2-ETOXI-2-OXOETIL)PIPERAZIN-1-IL)PENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



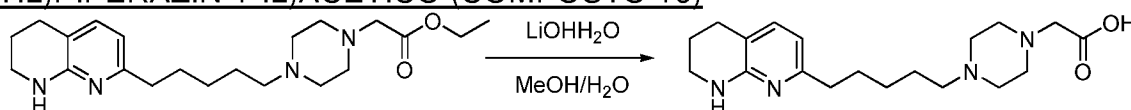
[0268] NaBH₃CN (79 mg, 1,26 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 7-(5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,31 mmol) e 2-(piperazin-1-il)acetato de etila (81 ml, 0,47 mmol) em DCE à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, depois diluída com água (20 ml) e extraída com DCM (3 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados para gerar 7-(5-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-il)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de etila como um óleo amarelo claro (98 mg), rendimento de 65% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 475 (M+H)⁺).

ETAPA 8: 2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0269] 7-(5-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-il)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (20 mg, 0,04 mmol) foi tratado com HCl (3 ml, 9 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo para gerar 2-(4-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)piperazin-1-il)acetato de etila como um sólido amarelo claro (10 mg). Rendimento de 63% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 375 (M+H)⁺).

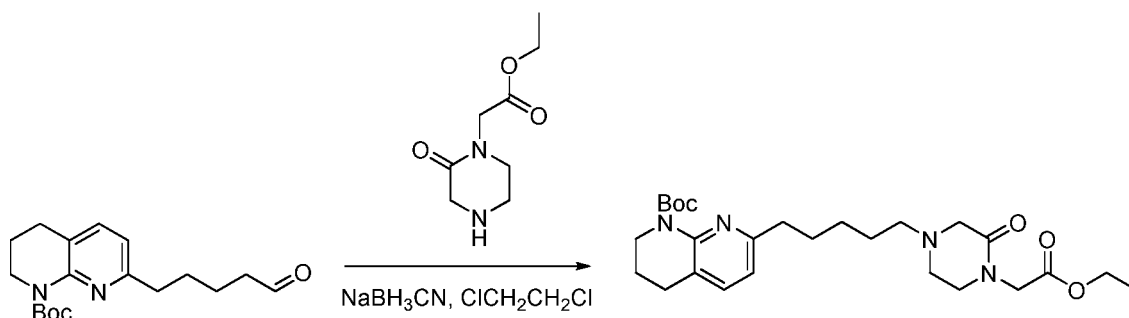
ETAPA 9: ÁCIDO 2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 16)



[0270] 2-(4-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)piperazin-1-il)acetato de etila (10 mg, 0,03 mmol) foi tratado com LiOH·H₂O (3,4 mg, 0,09 mmol) em THF (4 ml) e H₂O (2 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% MeCN) para gerar o composto 16 como um sólido branco (5 mg) Rendimento de 54% (LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 347 (M+H)⁺). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,81-2,56 (m, 10H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

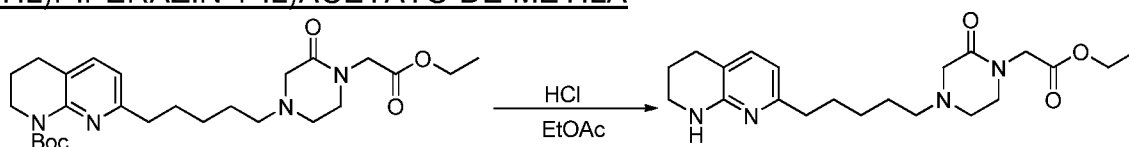
EXEMPLO 17: ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 17)

ETAPA 1: 7-(5-(4-(2-ETOXI-2-OXOETIL)-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)PENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



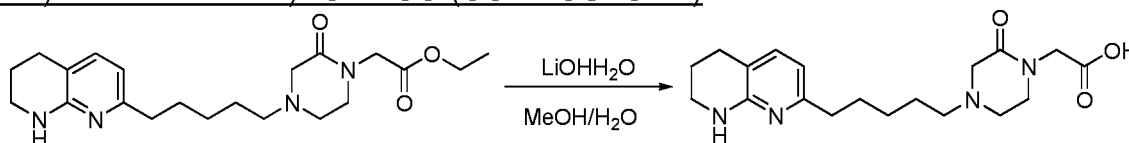
[0271] NaBH_3CN (79 mg, 1,24 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 7-(5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,31 mmol) e 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de etila (175 mg, 0,93 mmol) em DCE à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, depois diluída com água (20 ml) e extraída com DCM (3 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados para gerar 7-(5-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-oxopiperazin-1-il)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (50 mg). Rendimento de 32% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 489 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

ETAPA 2: 2-(2-OXO-4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0272] 7-(5-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-oxopiperazin-1-il)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (50 mg, 0,11 mmol) foi tratado com HCl (3 ml, 9 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo para gerar 2-(2-oxo-4-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)piperazin-1-il)acetato de metila como um sólido amarelo claro (34 mg). Rendimento de 87% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 389 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

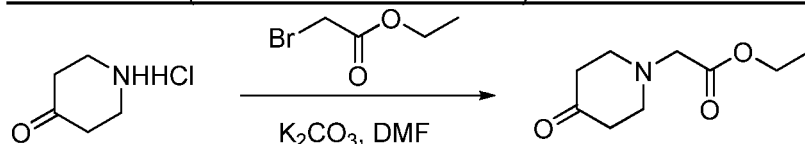
ETAPA 3: ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 17)

[0273]2-(2-oxo-4-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)piperazin-1-

il)acetato de metila (38 mg, 0,10 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (13 mg, 0,30 mmol) em THF (4 ml) e H₂O (2 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% MeCN) para gerar o composto 17 como um sólido branco (18 mg). Rendimento de 48% (LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,95 min, ESI 361 (M+H)⁺).RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

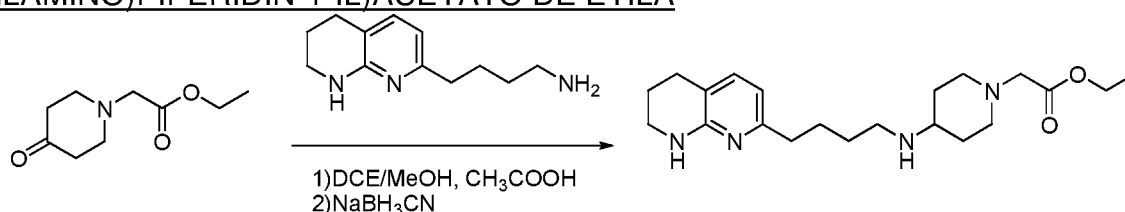
EXEMPLO 18: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO₂-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 18)

ETAPA 1: 2-(4-OXOPIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA

[0274]Uma mistura de cloridrato de piperidina-4-ona (120 mg, 0,88 mmol), K₂CO₃ (245 mg, 1,76 mmol) e 2-bromoacetato de etila (147 mg, 0,88 mmol) em DMF (4 ml) foi agitado à temperatura ambiente temperatura durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (15 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ e concentrados para gerar 2-(4-oxopiperidin-1-il)acetato de etila (140 mg, 85% de rendimento) como um óleo amarelo. (89% de pureza, UV = 214 nm, ESI 186,2 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

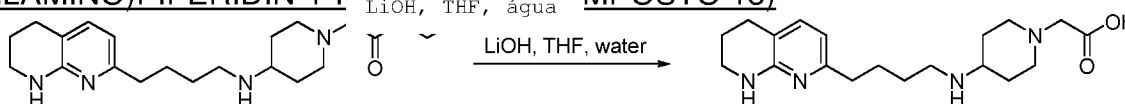
IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0275] A uma solução de 2-(4-oxopiperidin-1-il)acetato de etila (140 mg, 0,75 mmol) em DCE (2 ml) e MeOH (2 ml) foram adicionados 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amina (155 mg, 0,75 mmol) e ácido acético (1 gota). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, adicionou-se NaBH₃CN (190 mg, 3 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc = 1:5) para gerar 2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)piperidin-1-il)acetato de etila (120 mg, 42% de rendimento) como um óleo amarelo. (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI = 375,3 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL) (MPOSTO 18)

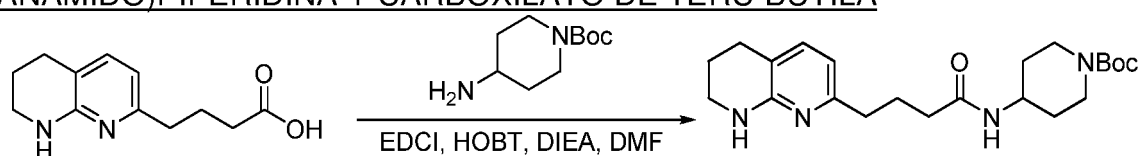


[0276] 2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)piperidin-1-il)acetato de etila (120 mg, 0,32 mmol) foi tratado com LiOH (23 mg, 0,96 mmol) em THF (4 ml) e água (2 ml) durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi neutralizada com 6 N HCl e concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (35 a 69% MeCN) para gerar o composto 18 como um sólido branco (57 mg). LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,47 min, ESI 347,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,33-3,32

(m, 4H), 3,01-2,96 (m, 3H), 2,69 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 6H).

EXEMPLO 19: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 19)

ETAPA 1: 4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0277]A uma solução de ácido 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanóico (100 mg, 0,46 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (110 mg, 0,55 mmol), EDCI (104 mg, 0,55 mmol), HOBT (73 mg, 0,55 mmol) e DIEA (117 mg, 0,92 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml) e extraída com EtOAc (15 ml por 3 vezes). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para gerar 4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (120 mg, 66% de rendimento) como um óleo amarelo. (80% de pureza, UV = 254 nm, ESI 403,2 (M+H)⁺).

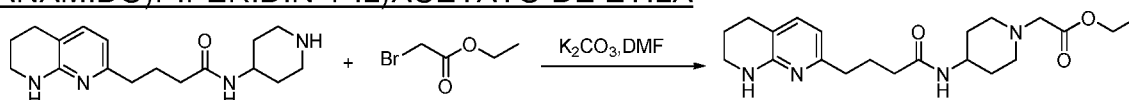
ETAPA 2: N-(PIPERIDIN-4-IL)-4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDA



[0278]A uma solução de 4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (120 mg, 0,29 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado TFA (4 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A

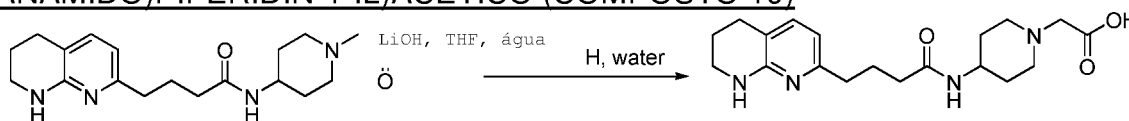
(30 a 60% MeCN) para gerar N-(piperidin-4-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida (87 mg, 98% de rendimento) como óleo amarelo. (100% de pureza, UV = 254 nm, ESI 303,3 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0279] Uma mistura de N-(piperidin-4-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida (87 mg, 0,29 mmol), 2-bromoacetato de etila (52 mg, 0,32 mmol) e K₂CO₃ (47 mg, 0,32 mmol) em DMF (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com água (30 ml) e extraída com EtOAc (15 ml 3x). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a vácuo, e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:AcOEt = 5:1) para gerar 2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidin-1-il)acetato de etila (70 mg, 62% de rendimento) como um óleo amarelo. (100% de pureza, UV = 254 nm, ESI 389,1 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 19)

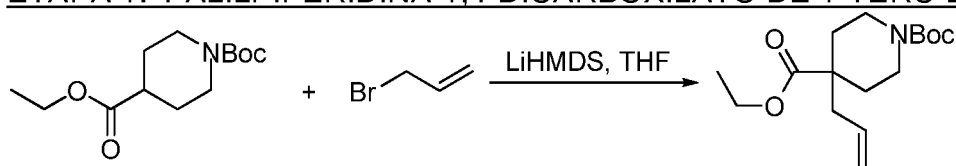


[0280] 2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)piperidin-1-il)acetato de etila (70 mg, 0,18 mmol) foi tratado com LiOH (21 mg, 0,9 mmol) em EtOH (4 ml) e água (2 ml) à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi neutralizada com 6N HCl. A mistura resultante foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (35 a 69% MeCN) para gerar o composto 19 como um sólido branco (47,3 mg). LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,47 min, ESI

361,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 4H), 3,41 (dd, *J* = 14,9, 9,4 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 2,00-1,74 (m, 6H).

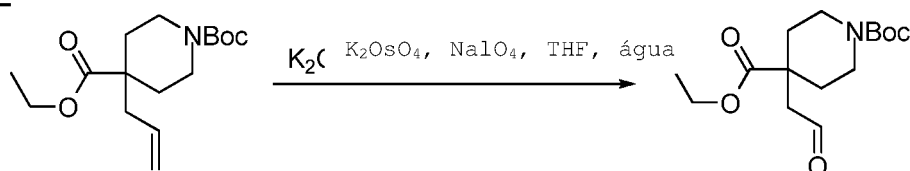
EXEMPLO 20: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(1-OXO-2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECAN-8-IL)ACÉTICO
(COMPOSTO 20)

ETAPA 1: 4-ALILPIPERIDINA-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTIL 4-ETILA



[0281]A uma solução de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etila (5 g, 19,5 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado LiHMDS (25,3 ml, 1 m/l em THF, 25,3 mmol) a -78 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 1 h. Em seguida, foi adicionado 3-bromoprop-1-eno (3,5 g, 29,3 mmol) a -78 °C e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi diluída com água (30 ml) e extraída com EtOAc (50 ml). A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc = 10:1) para gerar 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etila (5 g, 86% de rendimento) como óleo incolor. (86% de pureza, UV = 214 nm, ESI 242,2 (M-55)⁺).

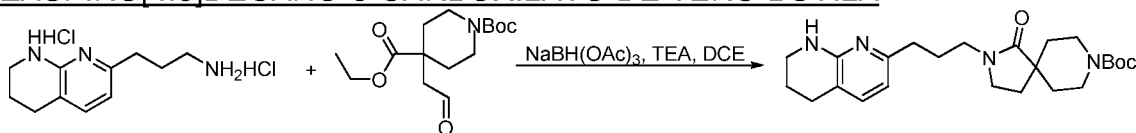
ETAPA 2: 4-(2-OXOETIL)PIPERIDINA-1,4-DICARBOXILATO DE 1-TERC-BUTIL 4-ETILA



[0282]A uma solução de 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etila (1

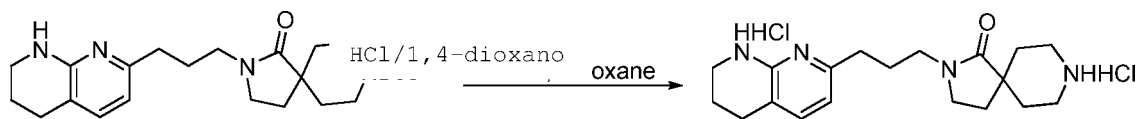
g, 3,36 mmol) em THF (20 ml) e água (10 ml) foi adicionada uma solução de K_2OsO_4 (60 mg, 0,17 mmol) em água (2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, uma solução de $NaIO_4$ (1,44 g, 6,72 mmol) em água (8 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi extraída com DCM (3 x 20 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para gerar 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etila (1 g, 100% de rendimento bruto) como um óleo preto. (36% de pureza, UV = 214 nm, ESI 200,2 ($M-99$)⁺).

ETAPA 3: 1-OXO-2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECANO-8-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



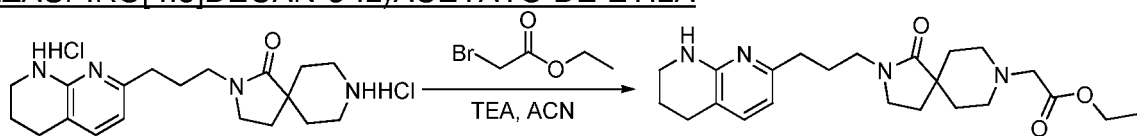
[0283]A uma suspensão de dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (400 mg, 1,52 mmol) em DCE (10 ml) foi adicionada trietilamina (383 mg, 3,8 mmol) e 4-(2-oxoetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etila (454 mg, 1,52 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (644 mg, 3,04 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (EtOAc:MeOH = 4:1) para gerar 1-oxo-2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butila (300 mg, 46% de rendimento) como um óleo amarelo. (60% de pureza, UV = 254 nm, ESI 429,3 ($M+H$)⁺).

ETAPA 4: DICLORIDRATO DE 2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECAN-1-ONA



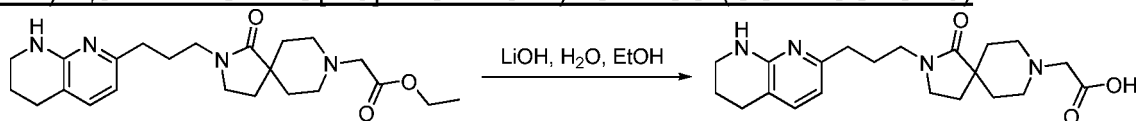
[0284]A uma solução de 1-oxo-2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butila (300 mg, 0,7 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) foi adicionado HCl em 1,4-dioxano (6 ml, 4 M, 24 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi concentrada a vácuo para gerar dicloridrato de 2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (400 mg, 100% de rendimento) como um óleo amarelo. (83% de pureza, UV = 254 nm, ESI 329,4 (M+H)⁺).

ETAPA 5: 2-(1-OXO-2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECAN-8-IL)ACETATO DE ETILA



[0285]A uma solução de dicloridrato de 2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (400 mg, 1 mmol) em ACN (7 ml) foi adicionada trietilamina (300 mg, 3 mmol) e 2-bromoacetato de etila (193 mg, 0,75 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi separado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc = 1:5) para gerar 2-(1-oxo-2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)acetato de etila como um sólido amarelo (180 mg, 45% de rendimento) como um óleo amarelo. (75% de pureza, UV = 254 nm, ESI 415,4 (M+H)⁺).

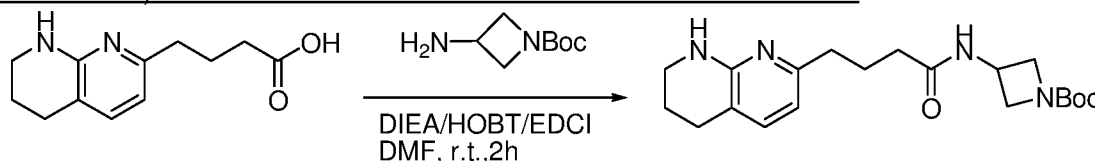
ETAPA 6: ÁCIDO 2-(1-OXO-2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECAN-8-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 20)



[0286] 2-(1-oxo-2-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)acetato de etila (180 mg, 0,43 mmol) foi tratado com LiOH (92 mg, 2,17 mmol) em EtOH (4 ml) e água (2 ml) à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi neutralizada com 2 N HCl e concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (35 a 65% MeCN) para gerar o composto 20 como um sólido branco (70 mg). LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 387,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,14 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3,50-3,33 (m, 10H), 3,01 (br, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,91-1,86 (m, 4H), 1,69 (d, *J* = 13 Hz, 2H).

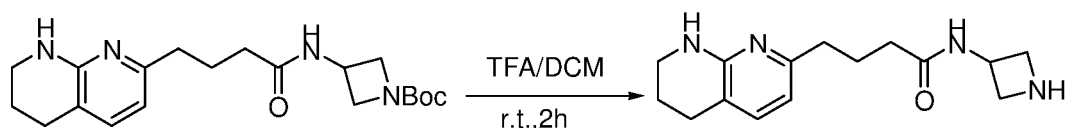
EXEMPLO 21: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL) ACÉTICO (COMPOSTO 21)

ETAPA 1: 3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)AZETIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0287] Uma mistura de ácido 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanóico (100 mg, 0,45 mmol), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butila (78,2 mg, 0,45 mmol), EDCI (123 mg, 0,72 mmol), HOBT (48,6 mg, 0,36 mmol) e DIEA (290 mg, 2,25 mmol) em DMF (2 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc 1:10) para gerar o produto desejado 3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (80 mg). Rendimento de 47% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 375 (M+H)⁺).

ETAPA 2: N-(AZETIDIN-3-IL)-4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDA

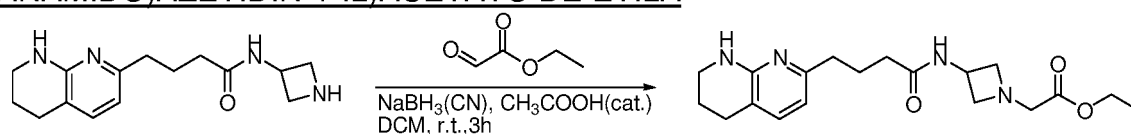


[0288]3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)azetidina-1-

carboxilato de terc-butila (80 mg, 0,21 mmol) foi tratada com TFA (3 ml 1,06 mmol) em DCM (3 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 40:1) para gerar o produto desejado N-(azetidin-3-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida como um óleo amarelo (205 mg). Rendimento de 98% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 275 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

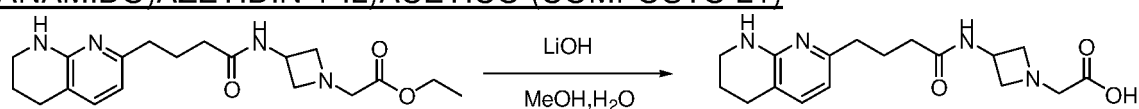
IL)BUTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0289]Uma mistura de N-(azetidin-3-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamida (60 mg, 0,20 mmol), 2-oxoacetato de etila (82 mg, 0,80 mmol), ácido acético (0,12 mg, 0,002 mmol) e NaBH(OAc)₃ (127,2 mg, 0,60 mmol) em DCM (5 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-(3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)azetidin-1-il)acetato de metil etila como um óleo incolor (30 mg). Rendimento de 38% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 361 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

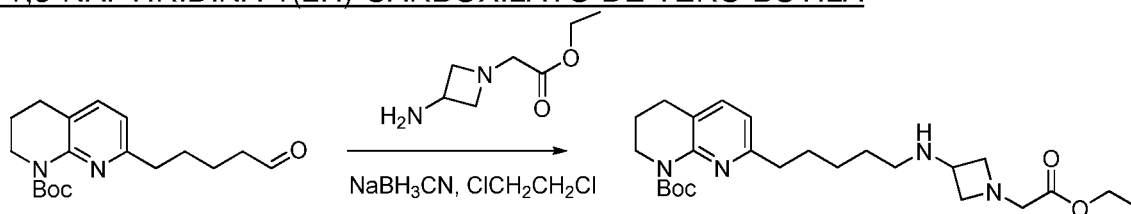
IL)BUTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 21)



[0290] 2-(3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamido)azetidin-1-il)acetato de etila (30 mg, 0,083 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (14 mg, 0,33 mmol) em MeOH (1 ml) e H₂O (1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar o composto 21 como um sólido branco (10 mg). Rendimento de 33%. LC/MS A: 98% de pureza, Tr = 1,46 min, ESI 333 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,55 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 10,4, 7,0 Hz, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H).

EXEMPLO 22: ÁCIDO 2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTILAMINO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 22)

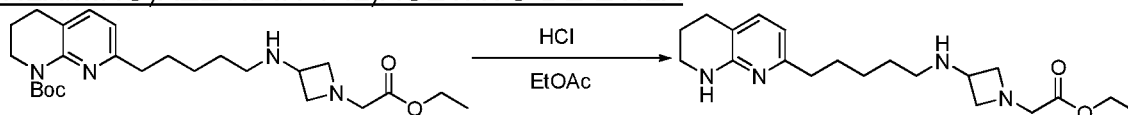
ETAPA 1: 7-(5-(1-(2-ETOXI-2-OXOETIL)AZETIDIN-3-ILAMINO)PENTIL)-3,4-DI-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0291] NaBH₃CN (59 mg, 0,94 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de 7-(5-oxopentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,31 mmol) e cloridrato de 2-(3-aminoazetidin-1-il)acetato de etila (73 mg, 0,38 mmol) em DCE à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois diluída com água (20 ml) e extraída com DCM (3 × 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados para gerar 7-(5-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)azetidin-3-ilamino)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (102 mg). Rendimento de 71% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 461 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)PENTILAMINO)AZETIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA

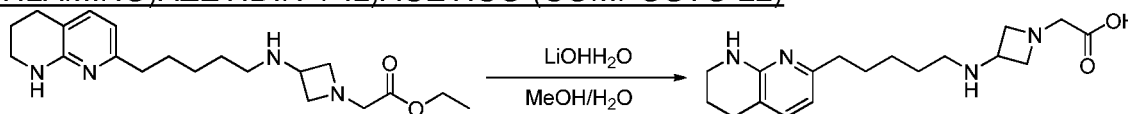


[0292] 7-(5-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)azetidin-3-ilamino)pentil)-3,4-di-hidro-1,8-

naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (35 mg, 0,08 mmol) foi tratado com HCl (3 ml, 9 mmol) em dioxano (2 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo para gerar 2-(3-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilamino)azetidin-1-il)acetato de etila como um amarelo claro sólido (20 mg). Rendimento de 73% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 361 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)PENTILAMINO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 22)

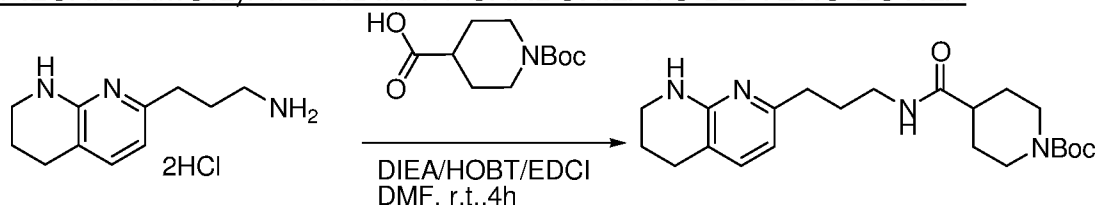


[0293] 2-(3-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilamino)azetidin-1-il)acetato de etila (25 mg, 0,07 mmol) foi tratado com LiOH·H₂O (9 mg, 0,21 mmol) em THF (2 ml) e H₂O (2 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa B (33 a 65% MeCN) para gerar o composto 22 como um sólido branco (5 mg). Rendimento de 26% (LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,47 min, ESI 333 (M+H)⁺). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 2H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,70 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 4H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H).

EXEMPLO 23: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 23-E1 E 23-E2)

ETAPA 1: 4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

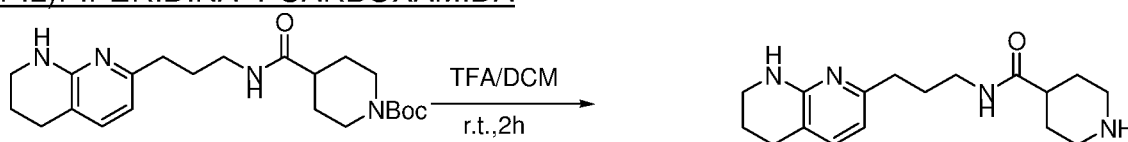
IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0294] Uma mistura de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (200 mg, 0,76 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (173 mg, 0,76 mmol), EDCI (234,2 mg, 1,22 mmol), HOBT (82,1 mg, 0,61 mmol) e DIEA (490,2 mg, 3,8 mmol) em DMF (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc 1:10) para gerar o produto desejado 4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (133 mg). Rendimento de 43% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 403,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: N-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

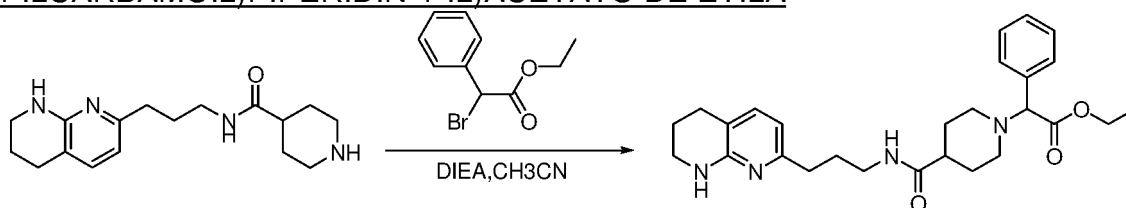
IL)PROPIL)PIPERIDINA-4-CARBOXAMIDA



[0295] 4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (133 mg, 0,33 mmol) foi tratado com TFA (5 ml, 1,65 mmol) em DCM (5 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 40:1) para gerar o produto desejado N-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)piperidina-4-carboxamida como um óleo amarelo (100 mg). Rendimento de 99% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 303 (M+H)⁺).

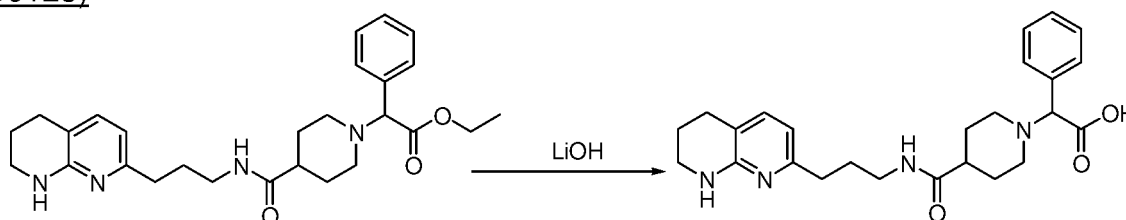
ETAPA 3: 2-FENIL-2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0296]Uma mistura de N-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 0,66 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (192 mg, 0,79 mmol) e DIEA (255 mg, 1,98 mmol) em MeCN (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para se dar o produto desejado 2-fenil-2-(4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperidin-1-il)acetato de etila como um óleo amarelo (200 mg). Rendimento de 65% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 465 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 23-E1 E 23-E2)
(MRT-C0123)



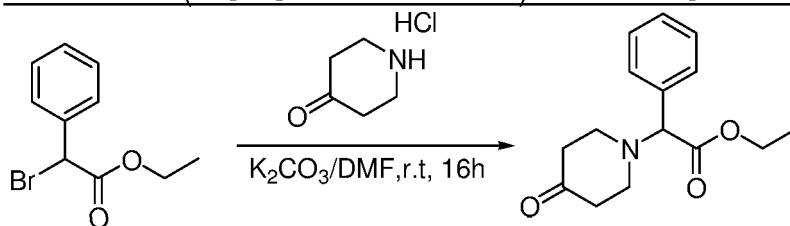
[0297]2-fenil-2-(4-(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamoil)piperidin-1-il)acetato de etila (200 mg, 0,43 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (88,3 mg, 2,15 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (2 ml) a 50 °C durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 23 racêmico como um sólido branco (150 mg, 44% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 23-E1 de produtos enantioméricos (40 mg) e composto 23-E2 (44 mg) como sólidos brancos.

[0298]Composto 23-E1 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,48 min, ESI 437 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,95 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,70 (dd, *J* = 13,8, 7,5 Hz, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 5H). Quiral S,S-Whelk-O1 A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,17 min.

[0299]Composto 23-E2 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,48 min, ESI 437 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,94 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,01 (tt, *J* = 22,5, 11,2 Hz, 3H), 1,92-1,79 (m, 5H). Quiral S,S-Whelk-O1 A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,04 min.

EXEMPLO 24: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 24-E1 E 24-E2)

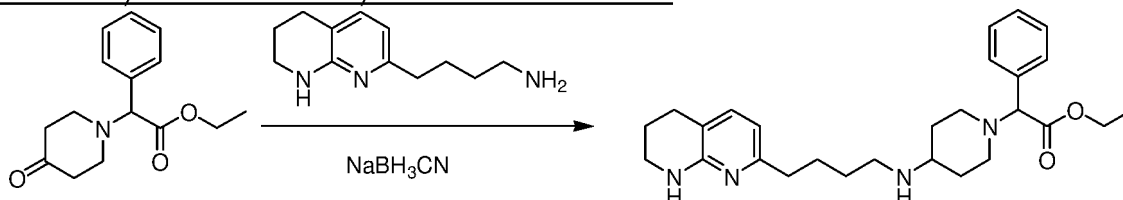
ETAPA 1: 2-(4-OXOPIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE ETILA



[0300]Uma mistura de cloridrato de piperidina-4-ona (1,0 g, 7,38 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (2,53 g, 11,06 mmol) e K₂CO₃ (3,06 g, 22,13 mmol) em DMF (30 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 2-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetato de etila como um óleo incolor (1,0

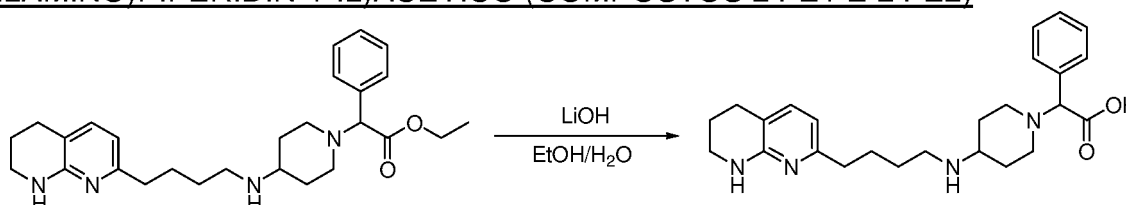
g). Rendimento de 92% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 262,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0301] Uma mistura de 4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amina (261 mg, 1,28 mmol), 2-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetato de etila (400 mg, 1,5 mmol) e NaBH₃CN (245 mg, 3,84 mmol) em DCM (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)piperidin-1-il)acetato de etila como um óleo incolor (180 mg). Rendimento de 45% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 451 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 24-E1 E 24-E2)



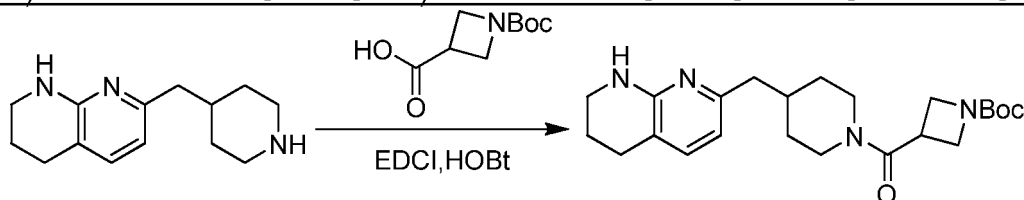
[0302] 2-fenil-2-(4-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butilamino)piperidin-1-il)acetato de etila (50 mg, 0,11 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (23,4 mg, 0,56 mmol) em EtOH (2 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 24 como um sólido branco (30 mg, 60% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral B para gerar o composto 24-E1 de produtos enantioméricos (2,2 mg) e composto 24-E2 (5,7 mg) como sólidos brancos.

[0303]Composto 24-E1 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,623 min, ESI423 (M+H)⁺ RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,34 (dt, *J* = 14,1, 7,1 Hz, 3H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 3H), 3,04-2,91 (m, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,69 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,08-1,63 (m, 11H). AD-H quiral A (40% de MeOH): ee 22,5%, Tr = 2,49 min.

[0304]Composto 24-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,51 min, ESI423 (M+H)⁺ ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (dt, *J* = 21,7, 7,0 Hz, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,41-3,34 (m, 3H), 3,05-2,88 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,08-1,61 (m, 11H). AD-H quiral A (40% de MeOH): ee 36,3%, Tr = 0,84 min.

EXEMPLO 25: ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 25)

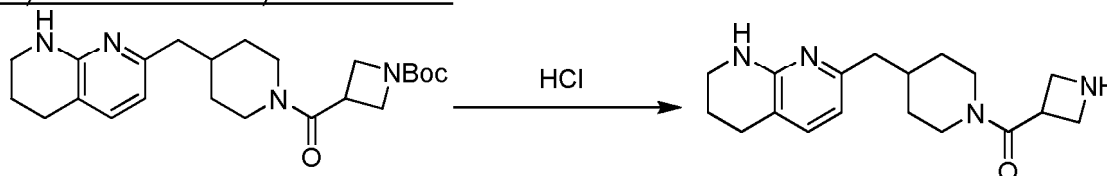
ETAPA 1: 3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0305]Uma mistura de 7-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (300 mg, 0,99 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (200 mg, 0,99 mmol), EDCI (228 mg, 3,41 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol) e DIEA (255 mg, 1,98 mmol) em DMF (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (295 mg).

Rendimento de 63% (ESI 415 (M+H)⁺).

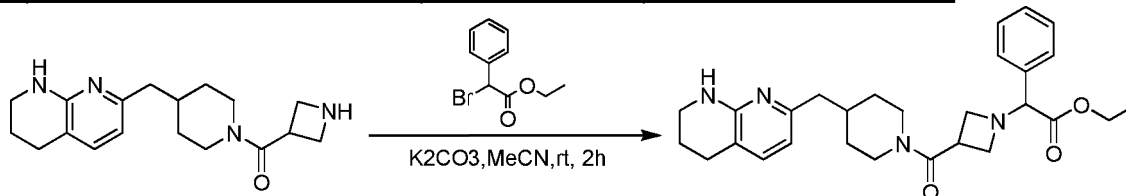
ETAPA 2: AZETIDIN-3-IL(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)METANONA



[0306]3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-

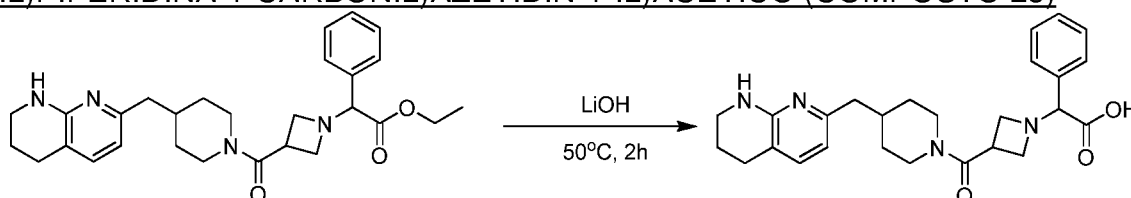
carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (295 mg, 0,71 mmol) foi tratado com HCl (4 ml, 15,4 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 40:1) para gerar o produto desejado azetidina-3-il(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-il)metanona como um óleo amarelo (140 mg). Rendimento de 62% (ESI 315 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-FENIL-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACETATO DE ETILA



[0307]Uma mistura de piperidina-4-ona (140 mg, 0,45 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de etila (130 mg, 0,54 mmol) e K₂CO₃ (150 mg, 1,1 mmol) em MeCN (5 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)acetato de etila como um óleo incolor (130 mg). Rendimento de 71% (ESI 477 (M+H)⁺).

ETAPA 4: ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 25)

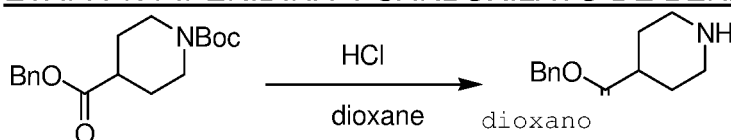


[0308] 2-fenil-2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)acetato de etila (130 mg, 0,27 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (57 mg, 1,4 mmol) em EtOH (4 ml) e H₂O (1 ml) a 50 °C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar o composto 25 racêmico como um sólido branco (42 mg). Rendimento de 34% (ESI 449 (M+H)⁺).

[0309] Composto 25 LC/MS B: Tr = 1,08 min, ESI 449 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (s, 2H), 7,44 (s, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 26,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,69 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H).

EXEMPLO 26: PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2-(4-((3-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 26)

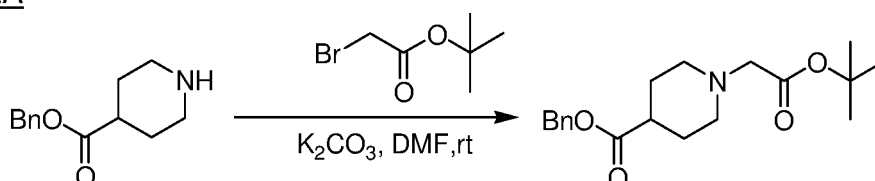
ETAPA 1: PIPERIDINA-4-CARBOXILATO DE BENZILA



[0310] Tratou-se piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-benzil 1-terc-butila (5 g, 15,6 mmol) com 4N HCl/dioxano (20 ml) à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado piperidina-4-carboxilato de benzila como

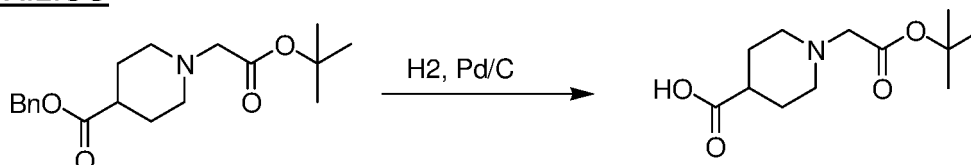
um sólido branco (4 g). Rendimento de 100% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 220 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 1-(2-TERC-BUTOXI-2-OXOETIL)PIPERIDINA-4-CARBOXILATO DE BENZILA



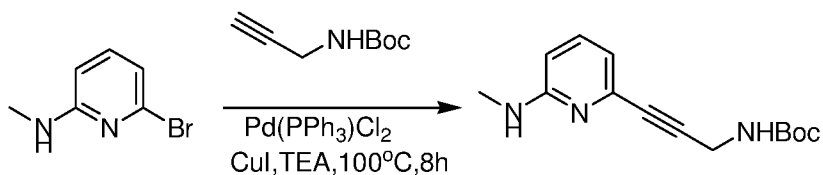
[0311] Uma mistura de piperidina-4-carboxilato de benzila (4 g, 15 mmol), 2-bromoacetato de terc-butila (4,3 g, 22,5 mmol) e K₂CO₃ (6,1 g, 45 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de benzila como um óleo incolor (3,5 g). Rendimento de 67% (pureza de 95%, UV = 214 nm, ESI 334 (M+H)⁺).

ETAPA 3: ÁCIDO 1-(2-TERC-BUTOXI-2-OXOETIL)PIPERIDINA-4-CARBOXÍLICO



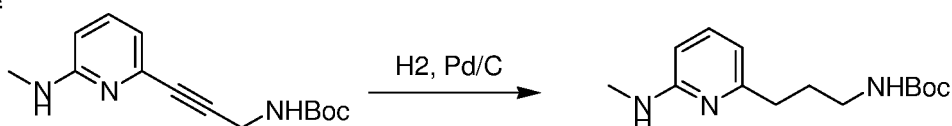
[0312] Uma mistura de 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de benzila (3,2 g, 9,6 mmol) e Pd/C (400 mg) em EtOAc (50 ml) foi agitada sob hidrogênio de balão à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para gerar ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico como um sólido branco (2,1 g). Rendimento de 79% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 244 (M+H)⁺).

ETAPA 4: 3-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PROP-2-INILCARBAMATO DE TERC-BUTILA



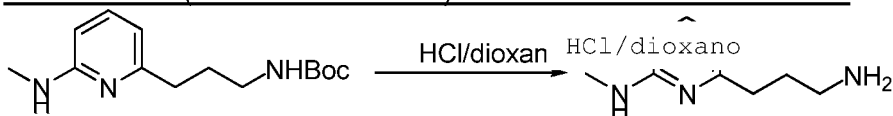
[0313] Uma mistura de 6-bromo-N-metilpiridin-2-amina (600 mg, 3,2 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (141 mg, 0,3 mmol), CuI (121 mg, 0,64 mmol), trietilamina (970 mg, 9,6 mmol) e prop-2-ynilcarbamato de terc-butila (990 mg, 6,4 mmol) em DMF (30 ml) foi agitado sob atmosfera de nitrogênio a 100 °C durante 8 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:DCM 1:15) para gerar o produto desejado 3-(6-(metilamino)piridin-2-il)prop-2-ynilcarbamato de terc-butila como um óleo incolor (500 mg). Rendimento de 60% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 262 (M+H)⁺).

ETAPA 5: 3-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMATO DE TERC-BUTILA



[0314] Uma mistura de 3-(6-(metilamino)piridin-2-il)prop-2-ynilcarbamato de terc-butila (500 mg, 1,91 mmol) e Pd/C (50 mg) em EtOAc (15 ml) foi agitada sob balão de hidrogênio em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para gerar 3-(6-(metilamino)piridin-2-il)propilcarbamato de terc-butila como um óleo amarelo (460 mg). Rendimento de 91% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 266 (M+H)⁺).

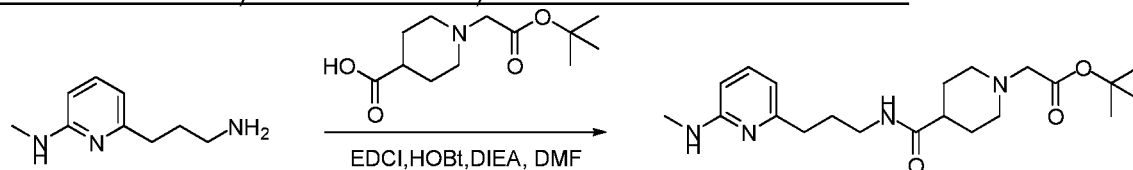
ETAPA 6: 6-(3-AMINOPROPIL)-N-METILPIRIDIN-2-AMINA



[0315] 3-(6-(metilamino)piridin-2-il)propilcarbamato de terc-butila (460 mg, 1,73 mmol) foi tratado com 4N HCl/dioxano (10 ml) à temperatura ambiente durante 14 horas.

O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 7:1) para gerar o produto desejado 6-(3-aminopropil)-N-metilpiridin-2-amina como um óleo amarelo (280 mg). Rendimento de 90% (pureza de 98%, UV = 214 nm, ESI 166 (M+H)⁺).

ETAPA 7: 2-(4-(3-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE TERC-BUTILA



[0316] Uma mistura de 6-(3-aminopropil)-N-metilpiridin-2-amina (120 mg, 0,73 mmol), ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico (176,7 mg, 0,73 mmol), EDCI (210 mg, 1,1 mmol), HOBT (78,8 mg, 0,58 mmol) e DIPEA (283 mg, 2,19 mmol) em DMF (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc 1:10) para gerar o produto desejado 2-(4-(3-(6-(metilamino)piridin-2-il)propilcarbamoil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila como um óleo amarelo (110 mg). Rendimento de 39% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 391 (M+H)⁺).

ETAPA 8: ÁCIDO 2-(4-(3-(6-(METILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 26)

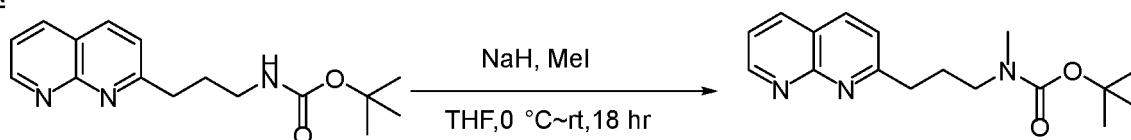


[0317] 2-(4-(3-(6-(metilamino)piridin-2-il)propilcarbamoil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila (110 mg, 0,28 mmol) foi tratado com TFA (3 ml) em DCM (5 ml) à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 70% de MeCN) para gerar o composto 26 como um sólido branco. (35,5 mg, rendimento de 37,9%). LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr =

1,30 min, ESI 335 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,40 (dd, *J* = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,03 (td, *J* = 11,9, 4,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,92-1,84 (m, 2H).

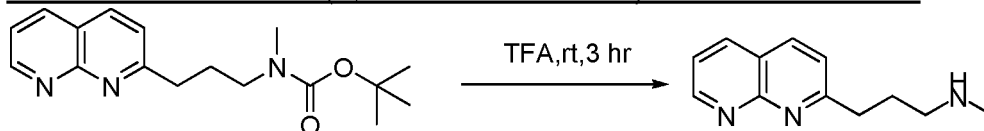
EXEMPLO 27: ÁCIDO 2-(4-(METIL(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 27)

ETAPA 1: 3-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO(METIL)CARBAMATO DE TERC-BUTILA



[0318]A uma mistura de 3-(1,8-naftiridin-2-il)propilcarbamato de terc-butila (1 g, 3,5 mmol) em THF seco (30 ml) a 0 °C foi adicionado NaH em porções (60% em óleo mineral, 0,7 g, 17,5 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min. e, em seguida, foi adicionado iodeto de metila (600 mg, 4,2 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, depois extinta com água, concentrada e purificada por HPLC preparativa A para obter o produto desejado 3-(1,8-naftiridin-2-il)propil(metil)carbamato de terc-butila como um óleo (180 mg). Rendimento de 17% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 302,2 (M+H)⁺).

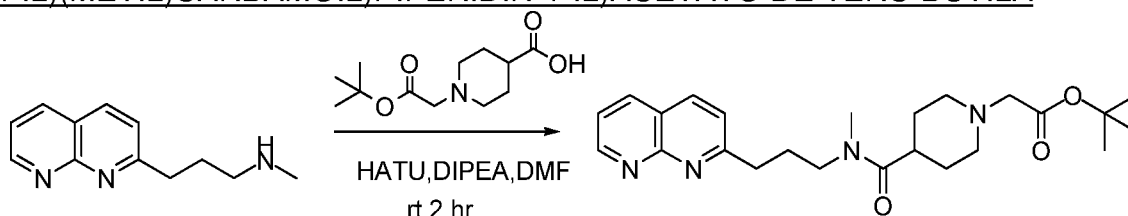
ETAPA 2: N-METIL-3-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPAN-1-AMINA



[0319]3-(1,8-naftiridin-2-il)propil(metil)carbamato (180 mg, 0,60 mmol) foi tratado com TFA (5 ml) à temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado N-metil-3-(1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina como um óleo amarelo (110

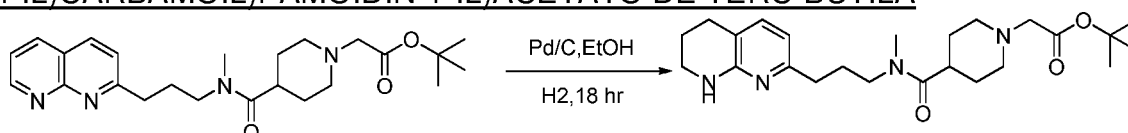
mg). Rendimento de 92% (93% de pureza, UV = 214 nm, ESI 202,2 (M+H)⁺).

ETAPA 3: 2-(4-((3-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)(METIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE TERC-BUTILA



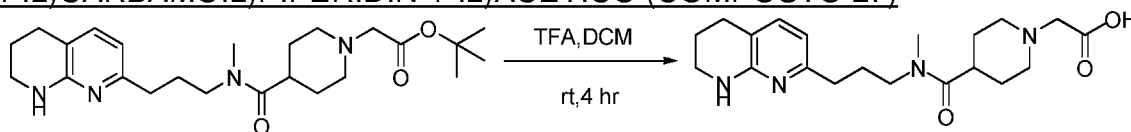
[0320] Uma mistura de N-metil-3-(1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (110 mg, 0,55 mmol), ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico (134 mg, 0,55 mmol), HATU (420 mg, 1,1 mmol) e DIPEA (280 mg, 2,2 mmol) em DMF (4 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (MeOH:EtOAc 1:10) para gerar o produto desejado 2-(4-((3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila como um óleo amarelo (120 mg). Rendimento de 52% (98% de pureza, UV = 214 nm, ESI 427,0 (M+H)⁺).

ETAPA 4: 2-(4-(METIL(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PAMOIDIN-1-IL)ACETATO DE TERC-BUTILA



[0321] Uma mistura de 2-(4-((3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)(metil)carbamoil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila (120 mg, 0,28 mmol) e Pd/C (25 mg) em EtOH (15 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob H₂ (1 atm, 1 l) durante 18 h. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para gerar 2-(4-(metil(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)carbamoil)piperidin-1-il)acetato de terc-butila como um óleo (100 mg). Rendimento de 83% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 431,1 (M+H)⁺).

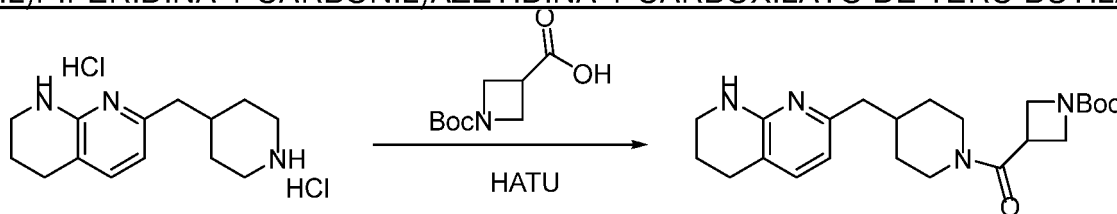
ETAPA 5: ÁCIDO 2-(4-(METIL(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 27)

[0322] 2-(4-(metil(3-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)carbamoil)piperidin-1-il)acetato (100 mg, 0,28 mmol) foi tratado com TFA (3 ml) em DCM (5 ml) à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 27 como um sólido branco. (9 mg, rendimento de 10%). LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 375,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,33 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (dd, J = 13,8, 6,8 Hz, 4H), 3,11-2,80 (m, 6H), 2,70 (dd, J = 14,2, 8,1 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

EXEMPLO 28: ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 28)

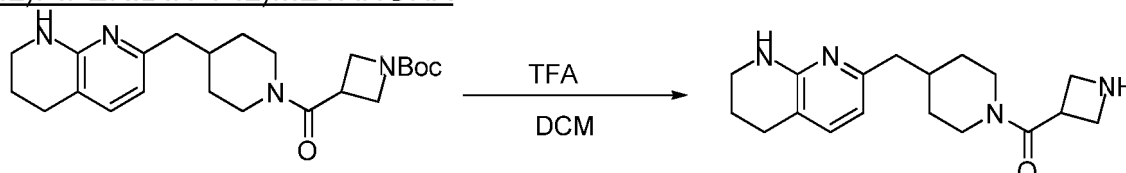
ETAPA 1: 3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0323] Uma mistura de 7-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (100 mg em bruto), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (79 mg, 0,394 mmol), HATU (149 mg, 0,394 mmol) e DIEA (127 mg, 0,986 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-

carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (90 mg). Rendimento de 61% (93% de pureza, UV = 214 nm, ESI 415,2 (M+H)⁺).

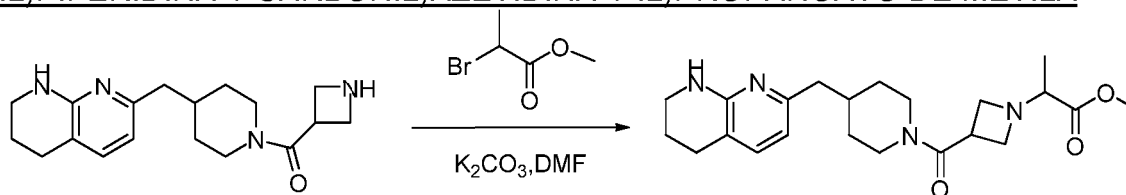
ETAPA 2: AZETIDIN-3-IL(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)METANONA



[0324]3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-

carbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (90 mg, 0,217 mmol) foi tratado com TFA em DCM (3 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o azetidin-3-il(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona em bruto como um óleo amarelo (70 mg). Rendimento de 68,7% (100% de pureza, UV = 214 nm, ESI 315,2 (M+H)⁺). O produto em bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

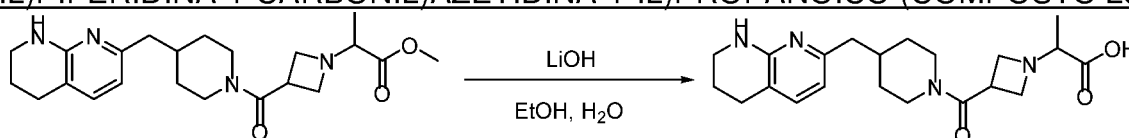
ETAPA 3: 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-IL)PROPANOATO DE METILA



[0325]Uma mistura de azetidin-3-il(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona (70 mg em bruto), 2-bromopropanoato de metila (55 mg, 0,333 mmol) e K₂CO₃ (92 mg, 0,667 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar 2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)propanoato

de metila (49 mg, 29% de rendimento) como um sólido branco. (91% de pureza, UV = 254 nm, ESI 401,2 (M+H)⁺).

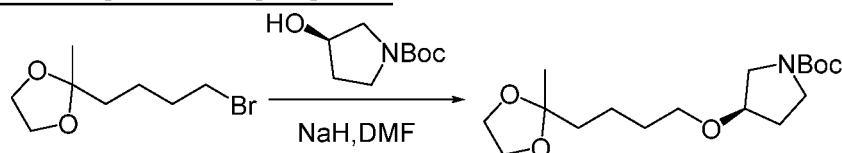
ETAPA 4: ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 28)



[0326]2-(3-(4-((5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-il)propanoato de metila (49 mg, 0,12 mmol) foi tratado com LiOH (10 mg, 0,25 mmol) em EtOH (3 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (33 a 65% de MeCN) para gerar o composto 28 como um sólido branco (27 mg, rendimento de 57%). LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 387,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,33-4,04 (m, 4H), 3,87 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 20,6, 11,3 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H).

EXEMPLO 29: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDINA-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 129-E1 E 129-E2)

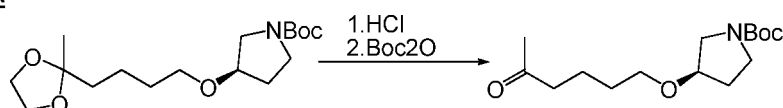
ETAPA 1: (R)-3-(4-(2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0327]Uma mistura de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (1,09 g,

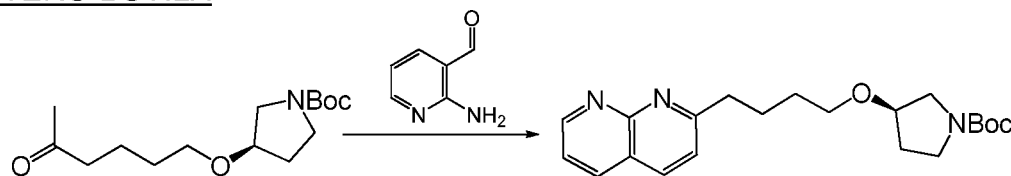
5,41 mmol), 2-(4-bromobutil)-2-metil-1,3-dioxolano (1,2 g, 5,41 mmol) e hidreto de sódio (260 mg, 10,82 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 100 °C durante 6 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 10:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (380 mg). Rendimento de 21% (ESI 330,2 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 3-(5-OXOHEXILOXI)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA



[0328] 3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (1,3 g, 3,95 mmol) foi tratado com uma solução de HCl/dioxano (4,0 M, 10 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetona (10 ml) e H₂O (1 ml). O carbonato de potássio foi adicionado para ajustar o pH para 8 ~ 9, seguido por Boc₂O (1,24 g 5,69 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, depois filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 15:1) para gerar o produto desejado 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (820 mg). Rendimento de 73% (ESI 186 (M-100)⁺, 230 (M-56)⁺).

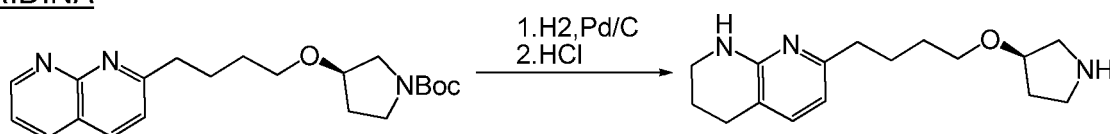
ETAPA 3: 3-(4-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA



[0329] Uma mistura de 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (820 mg, 2,88 mmol), 2-aminonicotinaldeído (456 mg, 3,77 mmol) e pirrolidina (265 mg,

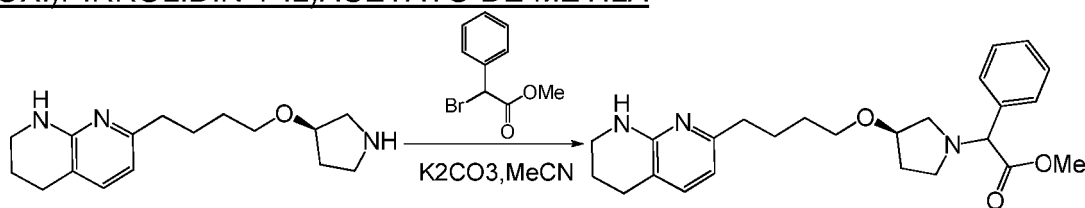
3,77 mmol) em DMF (5 ml) foi agitada a 85 °C durante 4 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 15:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (750 mg). Rendimento de 70% (ESI 372,2 (M+H)⁺).

ETAPA 4: (R)-7-(4-(PIRROLIDIN-3-ILOXI)BUTIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA



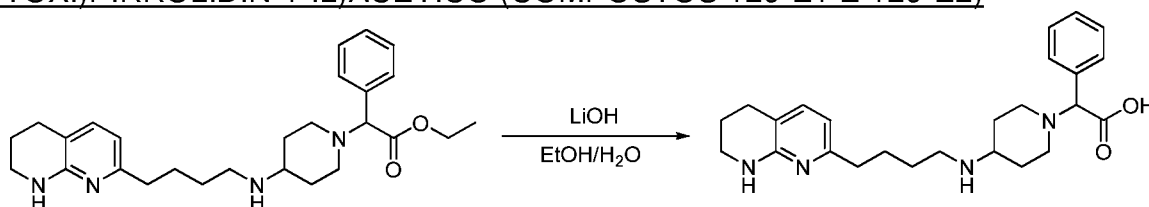
[0330] Uma mistura de 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (750 mg, 2,02 mmol), Pd/C (10%, 500 mg) em EtOAc (10 ml) foi agitada a 60 °C durante 6 horas sob hidrogênio. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi tratado com uma solução de HCl/dioxano (4,0 M, 4 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas e o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina como um sólido branco (600 mg). Rendimento de 96% (ESI 276,2 (M+H)⁺).

ETAPA 5: 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0331] Uma mistura de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (200 mg, 0,576 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (140 mg, 0,576 mmol) e K₂CO₃ (240 mg, 1,73 mmol) em MeCN (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi usado diretamente na próxima etapa. (ESI 424,0 (M+H)⁺).

ETAPA 6: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 129-E1 E 129-E2)



[0332] 2-fenil-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de metila (180 mg, 0,426 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (126 mg, 3,0 mmol) em EtOH (4 ml) e H₂O (1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 129 como um sólido branco (105 mg, rendimento de 60%). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 129-E1 de produtos enantioméricos (38,7 mg) e composto 129-E2 (37,5 mg) como sólidos brancos.

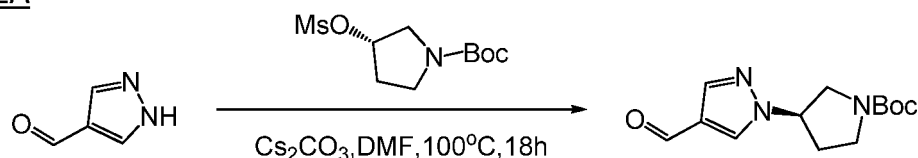
[0333] Composto 129-E1 LC/MS ESI 410 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,53 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 3H), 3,39-3,36 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,72-2,69 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,56-2,52 (t, *J* = 15,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 5H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 89,9%, Tr = 2,14 min.

[0334] Composto 129-E2 LC/MS ESI 410 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,56-7,53 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 6H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,57-2,53 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 94,4%, Tr = 3,46 min.

EXEMPLO 30: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-

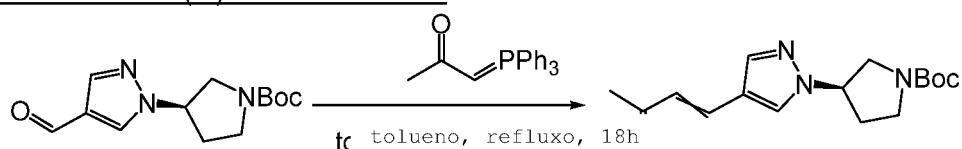
TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 130-E1 E 130-E2)

ETAPA 1: 3-(4-FORMIL-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA



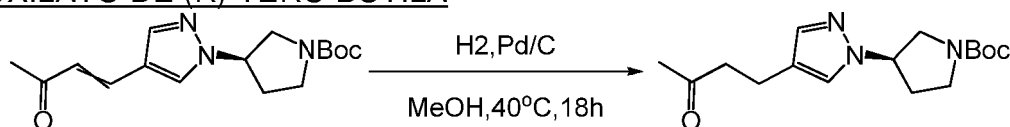
[0335] Uma mistura de 1H-pirazol-4-carbaldeído (400 mg, 4,17 mmol), 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (1,21 g, 4,58 mmol) e Cs₂CO₃ (4,08 g, 12,51 mmol) em DMF (30 ml) foi agitada a 100 °C durante 18 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 3-(4-formil-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (1,0 g). Rendimento de 91% (ESI 266,0 (M+H)⁺).

ETAPA 2: 3-(4-(3-OXOBUT-1-ENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA

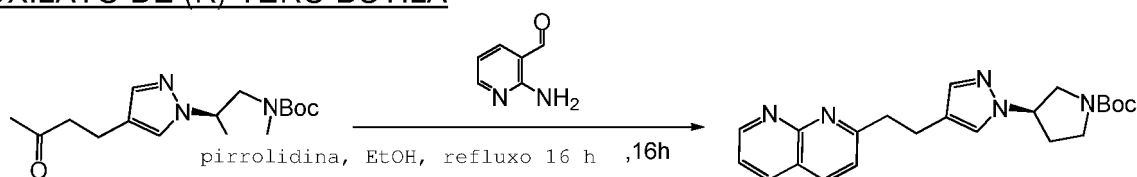


[0336] Uma mistura de 3-(4-formil-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (1g, 3,77 mmol) e 1-(trifenil-fosfanilideno)propan-2-ona (1,2 g, 5,66 mmol) em tolueno (40 ml) foi agitado a 110 °C durante 18 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 1:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(3-oxobut-1-enil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (920 mg). Rendimento de 80% (ESI 306,0 (M+H)⁺).

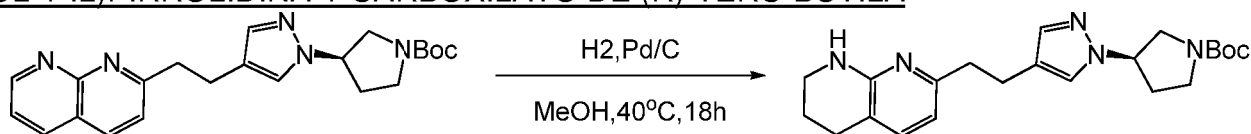
ETAPA 3: 3-(4-(3-OXOBUTIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDINA-1-

CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA

[0337] Uma mistura de 3-(4-(3-oxobut-1-enil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (920 mg, 3,02 mmol) e 10% Pd/C (184 mg) em MeOH (20 ml) foi agitada sob H₂ a 40 °C durante 18 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado 3-(4-(3-oxobutil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como óleo incolor (900 mg). Rendimento de 97% (ESI 308,0 (M+H)+).

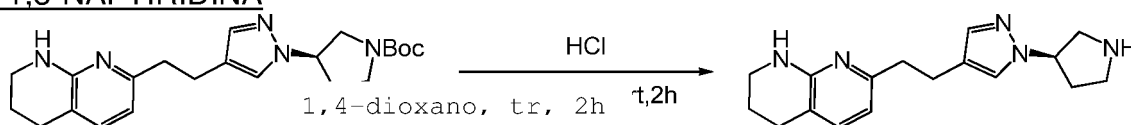
ETAPA 4: 3-(4-(3-OXOBUTIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA

[0338] Uma mistura de (3-(4-(3-oxobutil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (900 mg, 2,93 mmol)), 2-aminonicotinaldeído (465 mg, 3,81 mmol) e pirrolidina (270 mg, 3,81 mmol) em EtOH (30 ml) foi agitada a 80 °C durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo amarelo (650 mg). Rendimento de 56% (ESI 394,0 (M+H)+).

ETAPA 5: 3-(4-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA

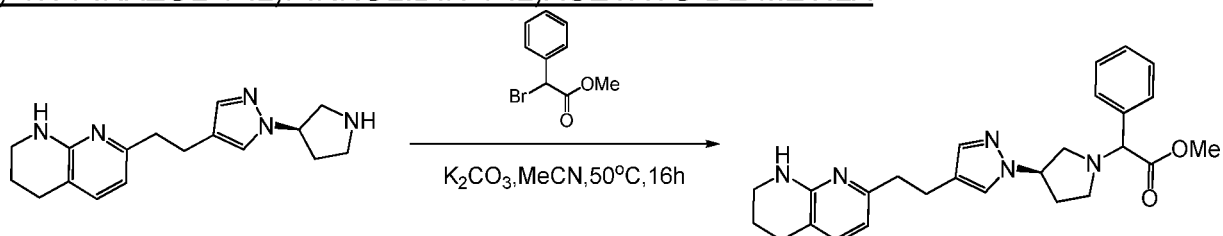
[0339] Uma mistura de 3-(4-(3-oxobutil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (650 mg, 1,65 mmol) e 10% Pd/C (130 mg) em MeOH (20 ml) foi agitada a 40 °C durante 15 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado 3-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo amarelo (610 mg). Rendimento de 93% (ESI 398,0 (M+H)+).

ETAPA 6: (R)-7-(2-(1-(PIRROLIDIN-3-IL)-1H-PIRAZOL-4-IL)ETIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA



[0340] 3-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (610 mg, 1,54 mmol) foi tratado com HCl (4M em 1,4-dioxano, 3,9 ml, 15,4 mmol) a 25 °C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para gerar o produto desejado (R)-7-(2-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina como um óleo amarelo (450 mg). Rendimento de 98% (ESI 298,0 (M+H)+).

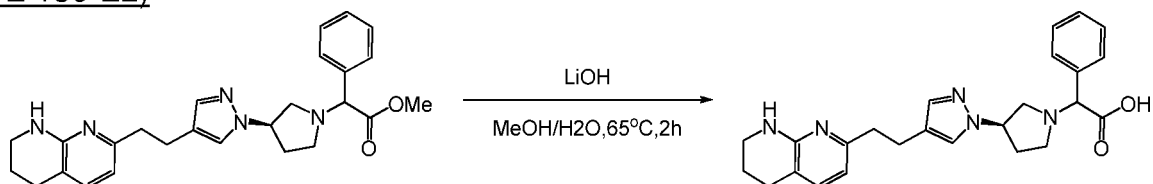
ETAPA 7: 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0341] Uma mistura de (R)-7-(2-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)etil)-1,2,3,4-tetra-

hidro-1,8-naftiridina (450 mg, 1,51 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (415 mg, 1,81 mmol) e K_2CO_3 (625 mg, 4,53 mmol) em MeCN (20 ml) foi agitada a 50 °C durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 20:1) para gerar o produto desejado 2-fenil-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato de metila como um óleo amarelo (120 mg). Rendimento de 19% (ESI 446,0 (M+H)+).

ETAPA 8: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 130-E1 E 130-E2)



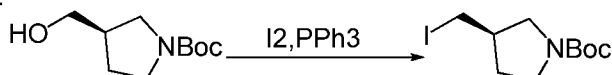
[0342]2-fenil-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetato de metila (120 mg, 0,27 mmol) foi tratado com LiOH-H₂O (45,4 mg, 1,08 mmol) em MeOH (4 ml) e H₂O (1 ml) a 65 °C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 130 como um sólido branco (60 mg, rendimento de 52%).O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral B para gerar o composto 130-E1 de produtos enantioméricos (46 mg) e o composto 130-E2 (27 mg) como sólidos brancos.

[0343]Composto 130-E1 LC/MS ESI 432 (M+H)+ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,59-7,56 (m, 3H), 7,39-7,21 (m, 5H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,34 min.

[0344]Composto 130-E2 LC/MS ESI 432 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,59-7,56 (m, 3H), 7,39-7,21 (m, 5H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,44-3,26 (m, 4H), 2,92-2,51 (m, 8H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,88 - 1,85 (m, 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 99,5%, Tr = 2,89 min.

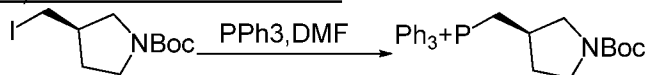
EXEMPLO 31: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 131-E1 E 131-E2)

ETAPA 1: 3-(IODOMETIL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE (R)-TERC-BUTILA



[0345]A uma solução de trifenilfosfina (5,11 g, 19,5 mmol) e 1H-imidazol (1,33 g, 19,5 mmol) em DCM (50 ml) a 0 °C, foi adicionado lentamente iodo (4,95 g, 19,5 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 30 min., e então uma solução de 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila em DCM (10 ml) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, depois diluída com água (50 ml) e extraída com DCM (30 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 10:1) para gerar o produto desejado 3-(iodometil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila como um óleo incolor (3,7 g). Rendimento de 80%. (ESI 256 (M + H-56)⁺).

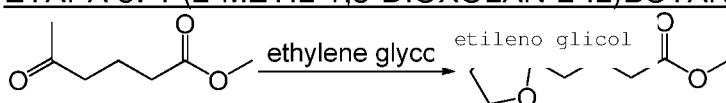
ETAPA 2: (R)-((1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIRROLIDIN-3-IL)METIL)TRIFENILFOSFÔNIO



[0346]Uma solução de 3-(iodometil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (3,7 g, 12 mmol) e trifenil fosfina (4,1 g, 15,5 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada à temperatura

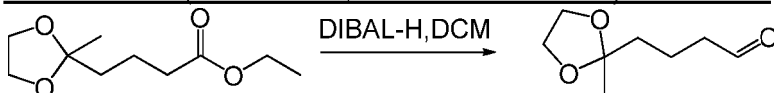
ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 10:1) para gerar o produto em bruto. Foi adicionado éter dietílico (30 ml) ao produto em bruto e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo para gerar o produto desejado (R)-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metil)trifenilfosfônio como um sólido branco (5,6 g). Rendimento de 84%. (ESI N/A).

ETAPA 3: 4-(2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)BUTANOATO DE ETILA



[0347] Uma solução de acetato de 5-oxohexanoato de etila (2 g, 13,9 mmol), etileno glicol (2,6 g, 42 mmol) e ácido p-tolueno sulfônico (478 mg, 2,78 mmol) em tolueno (50 ml) foi submetida a refluxo com um Dean-stark durante 6 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 10:1) para gerar o produto desejado 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etila como um óleo incolor (1,4 g, 50% de rendimento). (ESI 203 (M+H)+).

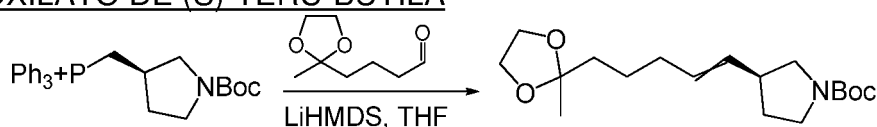
ETAPA 4: 4-(2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)BUTANAL



[0348] A uma solução de 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etila (500 mg, 2,48 mmol) em DCM (10 ml) a -78 °C sob Ar foi adicionado lentamente DIBAL-H (1 M, 3,7 ml, 3,7 mmol). A reação foi agitada a -78 °C durante 30 minutos, depois extinta com 20 ml de água, aquecida à temperatura ambiente e extraída com DCM (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 2:1) para gerar o produto desejado 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal como um óleo incolor (220 mg). Rendimento de 56%. (ESI 159 (M+H)+).

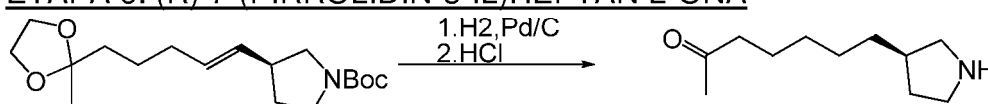
ETAPA 5: 3-(5-(2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)PENT-1-ENIL)PIRROLIDINA-1-

CARBOXILATO DE (S)-TERC-BUTILA



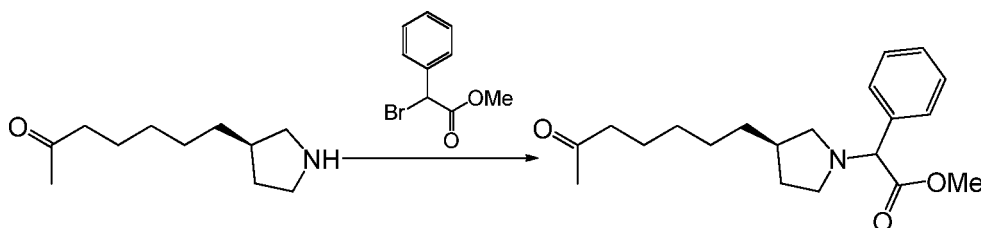
[0349]A uma solução de (R)-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)metil)trifenilfosfônio (2,0 g, 3,6 mmol) em DCM (30 ml) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado LiHMDS (1 M, 5,4 ml, 5,4 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e, em seguida, foi adicionado 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal (565 mg, 3,6 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, depois extinta com MeOH (20 ml). O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 3:1) para gerar o produto desejado 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pent-1-enil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila como um óleo amarelo (500 mg). Rendimento de 43% (ESI 226 (M + H-100)+).

ETAPA 6: (R)-7-(PIRROLIDIN-3-IL)HEPTAN-2-ONA



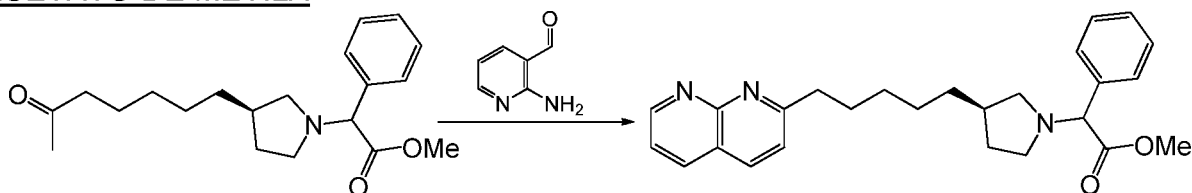
[0350]Uma mistura de 3-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)pent-1-enil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (440 mg, 1,35 mmol) e Pd/C (10%, 40 mg) em EtOAc (20 ml) foi agitada a 40 °C durante a noite sob hidrogênio. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi tratado com 5 ml de HCl em solução de 1,4-dioxano (4M). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois concentrada a vácuo para gerar o produto desejado (R)-7-(pirrolidin-3-il)heptan-2-ona como um óleo amarelo. (220 mg). Rendimento de 89%. (ESI 184 (M+H)+).

ETAPA 7: 2-((R)-3-(6-OXOHEPTIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILA



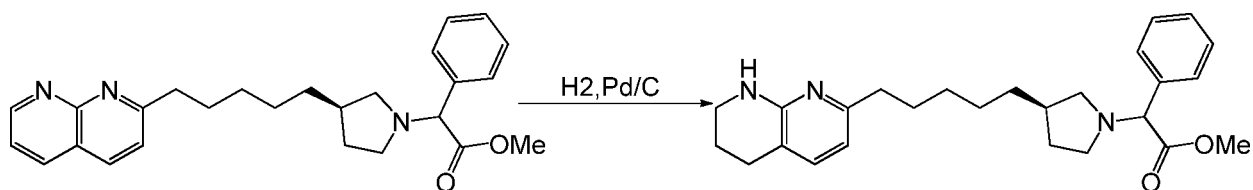
[0351] Uma mistura de (R)-7-(pirrolidin-3-il)heptan-2-ona (210 mg, 1,15 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (315 mg, 1,4 mmol) e K_2CO_3 (476 g, 3,45 mmol) em MeCN (10 ml) foi agitado a 40 °C durante a noite. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 30:1) para gerar o produto desejado 2-((R)-3-(6-oxoheptil)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de metila como um óleo amarelo (260 g). Rendimento de 68% (ESI 331 (M+H)+).

ETAPA 8: 2-((R)-3-(5-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACETATO DE METILA



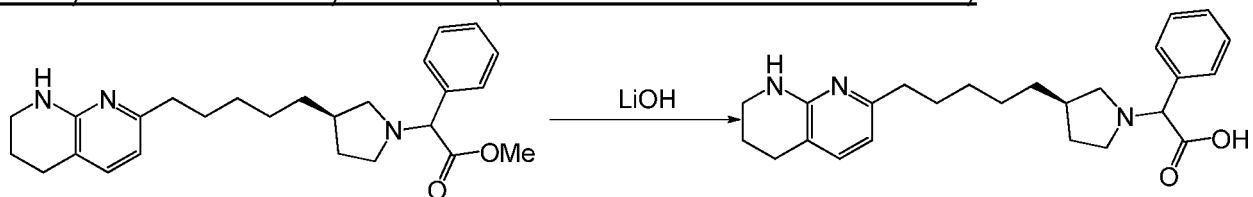
[0352] A uma solução de 2-((R)-3-(6-oxoheptil)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de metila (260 mg, 0,78 mmol) em EtOH (10 ml), foi adicionado 2-aminonicotinaldeído (144 mg, 1,18 mmol) e pirrolidina (28 mg, 0,39 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo durante a noite, depois concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (DCM:MeOH = 20:1) para gerar o produto desejado 2-((R)-3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de metila como um óleo amarelo (260 mg). Rendimento de 78%. (ESI 418 (M+H)+).

ETAPA 9: 2-FENIL-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACETATO DE METILA



[0353] Uma mistura de 2-((R)-3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de metila (260 mg, 0,62 mmol) e Pd/C (10%, 30 mg) em EtOAc (10 ml) foi agitado a 40 °C durante a noite sob hidrogênio. A reação foi filtrada e concentrada a vácuo para gerar o produto desejado 2-fenil-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acetato de metila como um óleo amarelo (220 mg). Rendimento de 84%. (ESI 422 (M+H)+).

ETAPA 10: ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS 131-E1 E 131-E2)



[0354] 2-fenil-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-il)acetato de metila (200 mg, 0,49 mmol) foi tratada com LiOH-H₂O (83 mg, 1,97 mmol) em MeOH (10 ml) e H₂O (2 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto 131 como um sólido branco (120 mg, 62% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 131-E1 de produtos enantioméricos (35 mg) e composto 131-E2 (39 mg) como sólidos brancos.

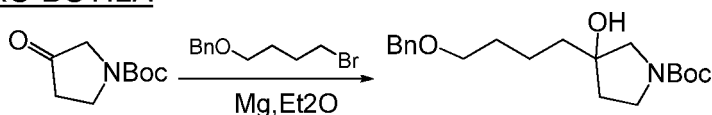
[0355] Composto 131-E1 LC/MS ESI 408 (M+H)+ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,58-7,55 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H),

4,49 (s, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 3H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 3H), 2,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,41-2,11 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,69-1,25 (m, 9H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,04 min.

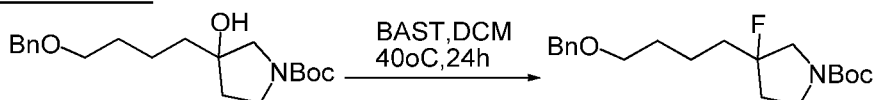
[0356]Composto 131-E2 LC/MS ESI 408 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,39-3,26 (m, 3H), 2,98-2,78 (m, 3H), 2,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28-2,01 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,60-1,15 (m, 9H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,86 min.

EXEMPLO 32: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO
(COMPOSTOS 132-E1 E 132-E2)

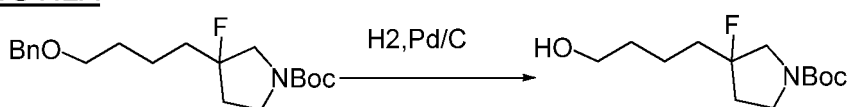
ETAPA 1: 3-(4-(BENZILOXI)BUTIL)-3-HIDROXIPIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



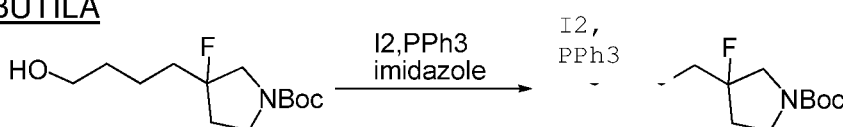
[0357]A uma mistura de ((4-bromobutoxi)metil)benzeno (9,45 g, 38,87 mmol) e Mg (1,89 g, 77,74 mmol) em Et₂O (20 ml) foi adicionado I2 (202 mg, 1,09 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C durante 1 h. Depois de arrefecida até a temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a uma solução de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (2,4 g, 12,96 mmol) em 30 ml de Et₂O a 5 °C. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e depois extinta com NH₄Cl aq. (10 ml) e extraída com EtOAc (30 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 5:1 ~ 2:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(benziloxi)butil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo (1,7 g). Rendimento de 38% (ESI 294 (M + H-56)⁺).

ETAPA 2: 3-(4-(BENZILOXI)BUTIL)-3-FLUOROPIRROLIDINA-1-CARBOXILATODE TERC-BUTILA

[0358] Uma mistura de 3-(4-(benziloxi)butil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (1,7 g, 4,86 mmol) e BAST (10,76 g, 48,6 mmol) em DCM (30 ml) foi agitada a 40 °C durante 24 h. A reação foi diluída com MeOH (2 ml), lavada com água (20 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 20:1 ~ 10:1) para gerar o produto desejado 3-(4-(benziloxi)butil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (1,1 g). Rendimento de 64% (ESI 296 (M + H-56)⁺).

ETAPA 3: 3-FLUORO-3-(4-HIDROXIBUTIL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DETERC-BUTILA

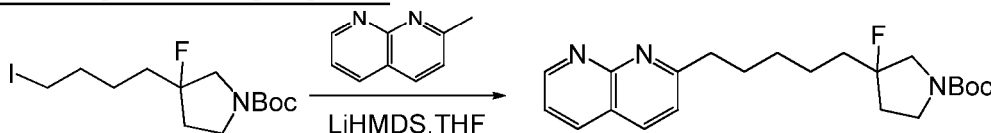
[0359] Uma mistura de 3-(4-(benziloxi)butil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (1,1 g, 3,13 mmol) e Pd/C (5%, 1,1 g) em EtOAc (100 ml) foi agitada sob hidrogênio a 45 °C durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para gerar o produto desejado 3-fluoro-3-(4-hidroxibutil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (780 mg). Rendimento de 95% (ESI 206 (M + H-56)⁺).

ETAPA 4: 3-FLUORO-3-(4-IODOBUTIL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DETERC-BUTILA

[0360] A uma solução de trifenilfosfina (1,58 g, 6,04 mmol) e imidazol (411 mg, 6,04 mmol) em DCM (40 ml) a 5 °C foi adicionado I₂ (835 mg, 3,29 mmol). A mistura de

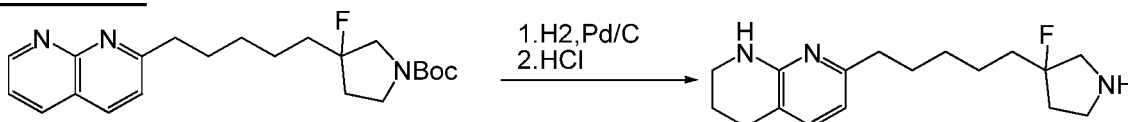
reação foi agitada a 5 °C durante 15 minutos e, em seguida, uma solução de 3-fluoro-3-(4-hidroxibutil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (780 mg, 2,99 mmol) em DCM (15 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 5 °C durante 1 h, em seguida concentrada a vácuo a 15 °C, e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 20:1 ~ 10:1) para gerar o produto desejado 3-fluoro-3-(4-iodobutil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelo claro (700 mg). Rendimento de 63% (ESI 316 (M + H-56)⁺).

ETAPA 5: 3-(5-(1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)-3-FLUOROPIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA



[0361]A uma solução de 3-(1,1-difluoro-4-iodobutil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (700 mg, 1,88 mmol) e 2-metil-1,8-naftiridina (407 mg, 2,82 mmol) em THF (12 ml) a 0 °C foi adicionado LiHMDS (2,82 ml, 1 M, 2,82 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 3 h, depois extinta com solução de cloreto de amônio saturado (6 ml), diluída com água (15 ml) e extraída com EtOAc (30 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para gerar o produto desejado 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido amarelo claro (350 mg). Rendimento de 48% (ESI 388 (M+H)⁺).

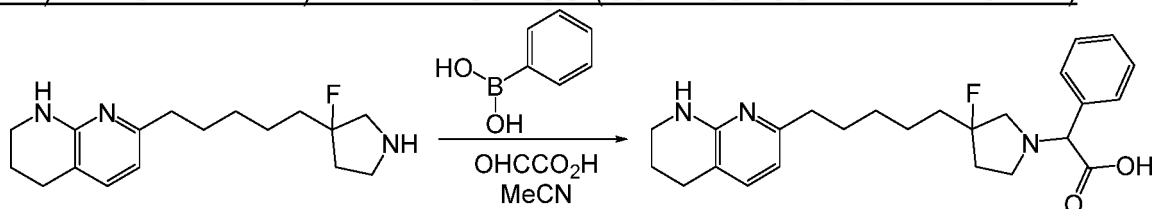
ETAPA 6: 7-(5-(3-FLUOROPIRROLIDIN-3-IL)PENTIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDINA



[0362]Uma mistura de 3-(5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)-3-fluoropirrolidina-1-

carboxilato (200 mg, 0,516 mmol) e Pd/C (5%, 200 mg) em EtOAc (20 ml) sob hidrogênio foi agitada a 45 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e concentrada a vácuo. Ao resíduo foram adicionados 1,4-dioxano (2 ml) e HCl/dioxano (2 ml, 4 M) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, depois concentrada a vácuo para gerar o produto desejado 7-(5-(3-fluoropirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina como um sólido amarelo claro (140 mg). Rendimento de 93% (ESI 292 (M+H)⁺).

ETAPA 7: ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS 132-E1 E 132-E2)



[0363] Uma mistura de 7-(5-(3-fluoropirrolidin-3-il)pentil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (140 mg, 0,48 mmol), ácido 2-oxoacético (76,5 mg, 0,62 mmol) e ácido fenilborônico (75,6 mg, 0,62 mmol) em MeCN (1,5 ml) foi aquecida a 50 °C durante 2 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A para gerar o composto 132 como um sólido branco (90 mg, 44% de rendimento). O produto racêmico foi separado por SFC preparativa quiral A para gerar o composto 132-E1 (41 mg) e o composto 132-E2 (36 mg) como sólidos brancos.

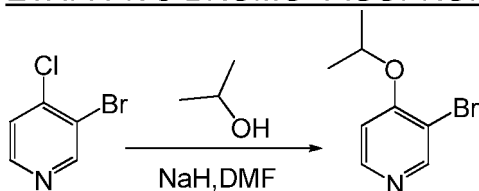
[0364] Composto 132-E1 LC/MS ESI 426 (M+H)⁺ RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,43-3,27 (m, 4H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,45 min.

[0365] Composto 132-E2 LC/MS ESI 426 (M+H)⁺ RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ

7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,46-3,30 (m, 4H), 3,16-2,93 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 98%, Tr = 3,92, 4,42 min.

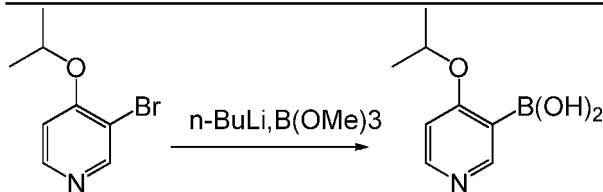
EXEMPLO 33: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-(4-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-IL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 133)

ETAPA 1: 3-BROMO-4-ISOPROPOXIPIRIDINA



[0366]A uma solução de i-PrOH (1,87 g, 31,2 mmol) em DMF (20 ml) a 0 °C, foi adicionado NaH (60%, 1,25 g, 31,2 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e foi adicionada 3-bromo-4-cloropiridina (2 g, 10,4 mmol). A reação foi agitada a 80 °C durante a noite, em seguida, arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com H₂O (20 ml) e extraída com EtOAc (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica (éter de pet:EtOAc 5:1) para gerar o produto desejado 3-bromo-4-isopropoxipiridina como um óleo incolor (1,7 g). Rendimento de 76% (ESI 216,0 (M+H)⁺).

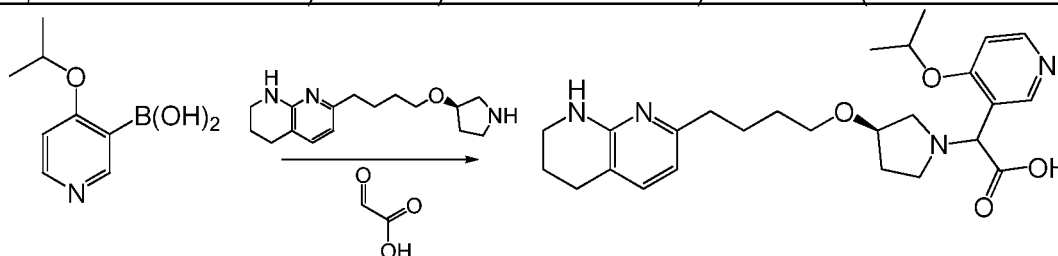
ETAPA 2: ÁCIDO 4-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-ILBORÔNICO



[0367]A uma solução de 3-bromo-4-isopropoxipiridina (1 g, 4,63 mmol) em THF seco (20 ml) sob Ar a -78 °C, foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexanos, 2,8 ml). A reação

foi agitada a -78 °C durante 1 hora, em seguida, foi adicionado borato de trimetila (722 mg, 6,95 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, depois extinta com MeOH (5 ml) e concentrada a vácuo e o resíduo foi usado diretamente na próxima etapa.

ETAPA 3: ÁCIDO 2-(4-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-IL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 133)



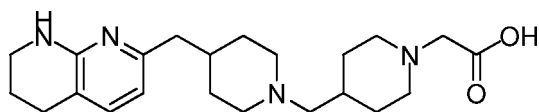
[0368]O resíduo acima foi diluído com MeCN (10 ml), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridina (150 mg, 0,54 mmol) e ácido glioixílico (50% em água, 161 mg, 1,08 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada sob refluxo durante 15 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa A (30 a 65% de MeCN) para gerar o composto 133 como um sólido branco (20 mg).

[0369]Composto 133 LC/MS ESI 469 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 8H), 2,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,25-1,88 (m, 4H), 1,71-1,38 (m, 10H).

EXEMPLOS ADICIONAIS

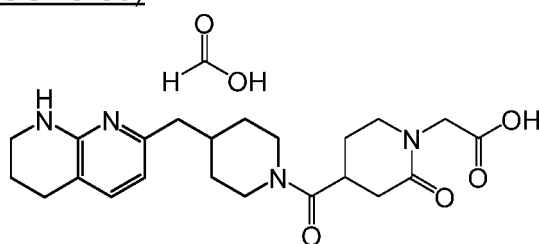
[0370]Os compostos 29 a 128 e 134 a 201 foram preparados usando procedimentos gerais com base no método usado para preparar os compostos 1 a 28 e 129 a 133.

ÁCIDO 2-(4-((4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 29)



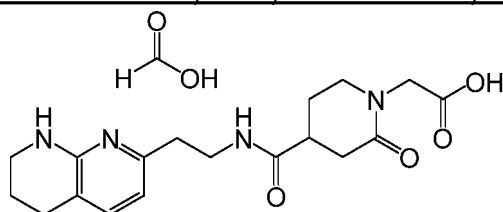
[0371]Composto 29 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,18 min, ESI 387,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,50-3,48 (m, 4H), 3,38 (dd, *J* = 14,9, 9,3 Hz, 2H), 2,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,01-1,98 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 3H), 1,73-1,56 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,33 (dd, *J* = 22,6, 10,5 Hz, 2H).

SAL DE ÁCIDO FÓRMICO DO ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 30)



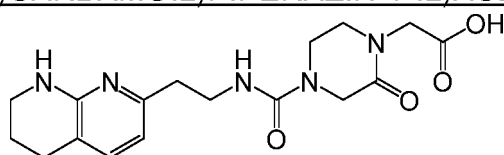
[0372]Composto 30 LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,427 min, 415,1 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (0,73 H, HCOOH), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,39-3,15 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,50-2,23 (m, 5H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 3H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,13-0,96 (m, 2H).

SAL DE ÁCIDO FÓRMICO DO ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 31)



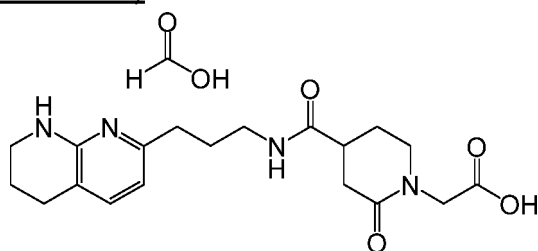
[0373]Composto 31 LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,290 min, 361,0 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (1H, HCOOH), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 5H), 2,62-2,53 (m, 6H), 2,32-2,29 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 3H).

ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 32)



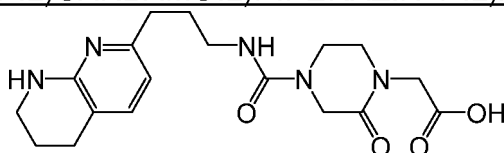
[0374]Composto 32 LC/MS D: 97% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,838 min, 362,1 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 4H), 2,62-2,57 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 2H).

SAL DE ÁCIDO FÓRMICO DO COMPOSTO DE ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIl)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 33)



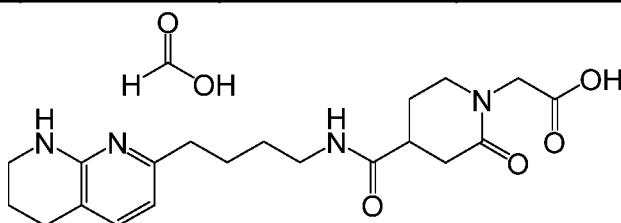
[0375]Composto 33 LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,353 min, 375,1 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (0,27 H, HCOOH), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 4H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 3H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 34)



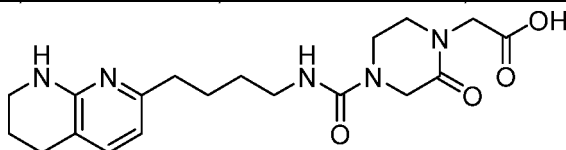
[0376]Composto 34 LC/MS B: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,285 min, 376,3 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 35)



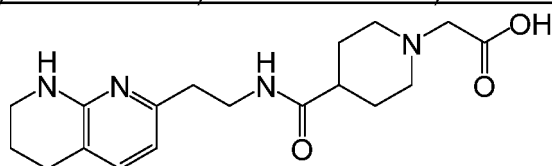
[0377]Composto 35 LC/MS C: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,378 min, 389,1 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (0,37 H, HCOOH), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(2-OXO-4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 36)



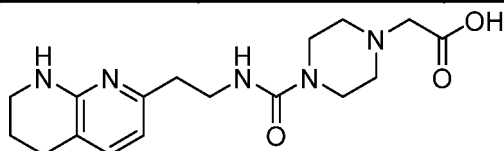
[0378]Composto 36 LC/MS D: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,999 min, 390,3 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

ÁCIDO 2-(4-((2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 37)



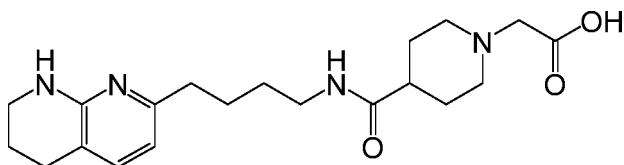
[0379]Composto 37 LC/MS A: 96,8% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,31 min, ESI 347,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(4-((2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 38)



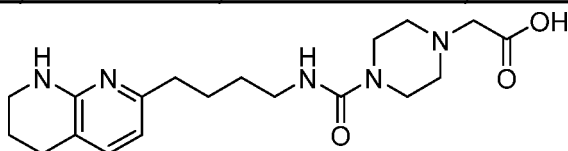
[0380]Composto 38 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,28 min, ESI 348,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,49-3,38 (m, 6H), 3,04-3,03 (m, 4H), 2,77-2,74 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 39)



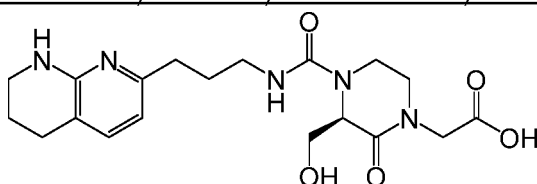
[0381]Composto 39 LC/MS A: 97,4% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,71 min, ESI 375,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 4H), 3,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,44-2,35 (m, 3H), 1,92-1,74 (m, 6H), 1,56-1,39 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 40)



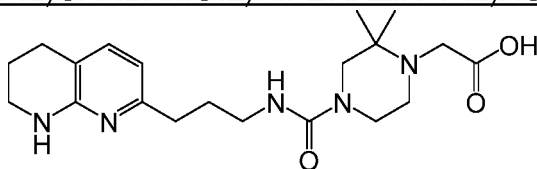
[0382]Composto 40 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,82 min, ESI 376,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,54 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 4H).

ÁCIDO (R)-2-(3-(HIDROXIMETIL)-2-OXO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERAZINA-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 41)



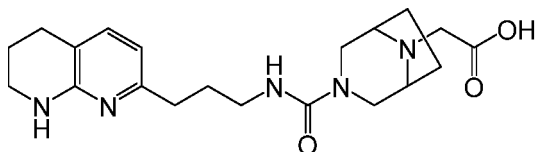
[0383]Composto 41 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,01 min, ESI 406,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (brs, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,68-2,49 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(2,2-DIMETIL-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 42)



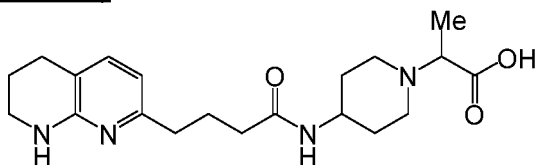
[0384]Composto 42 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,12 min, ESI 390,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 4H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H) 1,30 (s, 6H).

ÁCIDO 2-(3-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)-3,8-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 43)



[0385]Composto 43 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,12 min, ESI 387 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 6H).

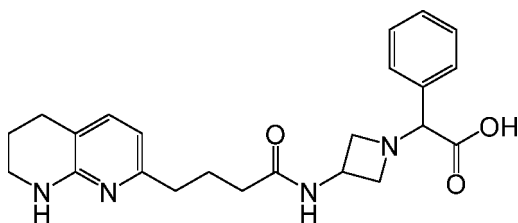
ÁCIDO 2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 44-E1 E 44-E2)



[0386]Composto 44-E1 LC/MS A: 95% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,377 min, ESI 374 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 5H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 6H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,06 min.

[0387]Composto 44-E2 LC/MS A: pureza de 95%, UV = 214 nm, Tr = 1,386 min, ESI 374 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 5H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 6H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 8,73 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 45-E1 E 45-E2)

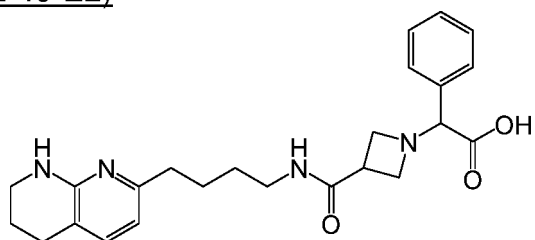


[0388]Composto 45-E1 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 409,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,41-7,24 (m, 5H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 4H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,65 min

[0389]Composto 45-E2 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 409,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41-7,24 (m, 5H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H),

3,72-3,70 (m, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,59 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 4H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,72 min

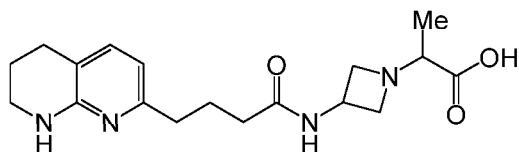
ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 46-E1 E 46-E2)



[0390]Composto 46-E1 LC/MS A: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 423,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,62 min.

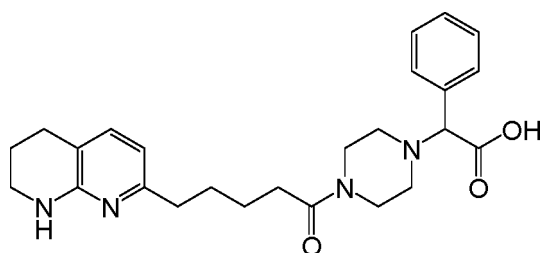
[0391]Composto 46-E2 LC/MS A: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 423,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 99%, Tr = 3,17 min.

ÁCIDO 2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 47)



[0392]Composto 47 LC/MS A: 99% pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,37 min, ESI 347,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50-4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,89-3,39 (m, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,67 - 2,38 (m, 4H), 2,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,91-1,70 (m, 4H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTANOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 48-E1 E 48-E2)

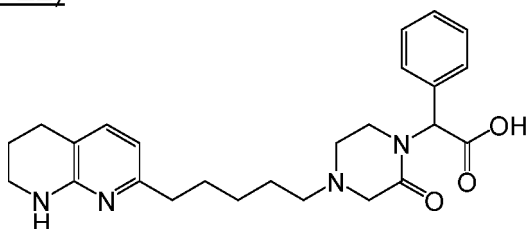


[0393]Composto 48-E1 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 437,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,76-3,46 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,77-2,36 (m, 10H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,55 min.

[0394]Compostos 48-E2 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 437,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,76-3,46 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,77-2,36 (m, 10H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 95%, Tr = 4,31 min.

ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

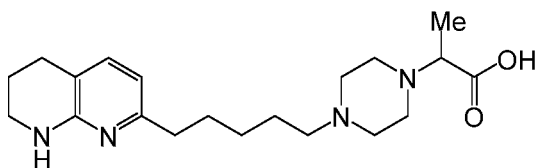
IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 49-E1 E 49-E2)



[0395]Composto 49-E1 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 437,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 6,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,85-3,68 (m, 1H), 3,59-3,37 (m, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,91-2,50 (m, 8H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,81-1,50 (m 6H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,5 min.

[0396]Composto 49-E2 LC/MS A: 96,8% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 437,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 6,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,85-3,68 (m, 1H), 3,59-3,37 (m, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,91-2,50 (m, 8H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,81-1,50 (m 6H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 97%, Tr = 4,48 min.

ÁCIDO 2-(4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 50-E1 E 50-E2)

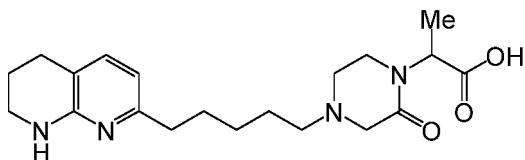


[0397]Composto 50-E1 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,203 min, 361,0 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,03-2,68 (m, 9H), 2,56-2,51 (m, 4H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 6H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee

100%, Tr = 1,51 min.

[0398]Composto 50-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,203 min, 361,0 ESI (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 6,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,88 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,71-2,49 (m, 11H), 2,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 6H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,47 min.

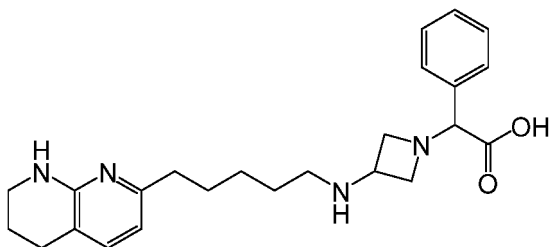
ÁCIDO 2-(2-OXO-4-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 51-E1 E 51-E2)



[0399]Composto 51-E1 LC/MS A: 97% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 375,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,01-4,9 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,53-3,34 (m, 4H), 3,23 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 9,4 Hz, 2H), 2,90-2,71 (m, 4H), 2,67-2,53 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,78-1,49 (m, 6H), 1,45-1,41 (m, 3H). SFC quiral E (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,36 min.

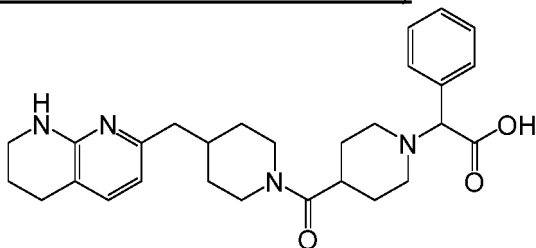
[0400]Composto 51-E2 LC/MS A: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 375,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,01-4,9 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,53-3,34 (m, 4H), 3,23 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 9,4 Hz, 2H), 2,90-2,71 (m, 4H), 2,67-2,53 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,78-1,49 (m, 6H), 1,45-1,41 (m, 3H). SFC quiral E (45% de MeOH): ee 97%, Tr = 5,29 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-((5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)AMINO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 52)



[0401]Composto 52 LC/MS A: 98,2% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,55 min, ESI 409,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,2 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,90 - 1,85 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,49 1,34 (m, 2H).

ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 53-E1 E 53-E2)

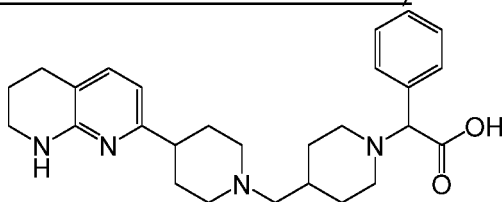


[0402]Composto 53-E1 LC/MS A: 94% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,56 min, ESI 477,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,58-7,56 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 4,57- 4,40 (m, 2H), 4,07-3,69 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,16-2,79 (m, 5H), 2,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,17-1,59 (m, 9H), 1,26-1,00 (m, 2H). SFC quiral D (25% de MeOH): ee 96%, Tr = 2,75 min.

[0403]Composto 53-E2 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,56 min, ESI 477,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,58-7,56 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 4,57- 4,40 (m, 2H), 4,07-3,69 (m, 2H), 3,46-

3,35 (m, 2H), 3,16-2,79 (m, 5H), 2,71 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,17-1,59 (m, 9H), 1,26-1,00 (m, 2H). SFC quiral D (25% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,73 min.

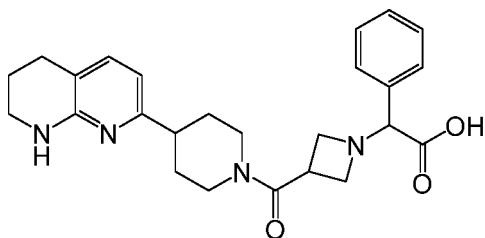
ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 54-E1 E 54-E2)



[0404]Composto 54-E1 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,59 min, ESI 449,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,55 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,69-3,65 (brs, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 8H), 1,60-1,41 (m, 1H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,51 min.

[0405]Composto 54-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,59 min, ESI 449,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,55 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,70-3,69 (brs, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 2H), 2,19-2,19 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 8H), 1,59-1,41 (m, 1H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 97%, Tr = 3,75 min.

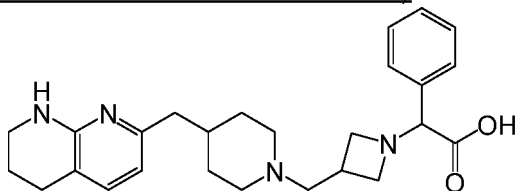
ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 55-E1 E 55-E2)



[0406]Composto 55-E1 LC/MS A: 97,7% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,0 min, ESI 435,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,42-7,40 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 4H), 1,77-1,75 (m, 4H) 1,54-1,45 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,39 min.

[0407]Composto 55-E2 LC/MS A: 96,7% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,0 min, ESI 435,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,41-7,40 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 4H), 1,77-1,75 (m, 4H) 1,54-1,45 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,37 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-((4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDIN-1-IL)METIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 56-E1 E 56-E2)

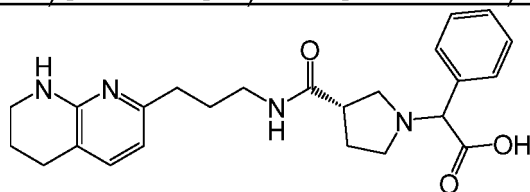


[0408]Composto 56-E1 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 435,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,33 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H),

3,53,57-3,39 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,74-2,61 (m, 4H), 2,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 3H), 1,32-1,26 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 51%, Tr = 2,89 min.

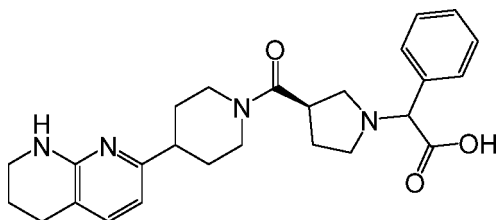
[0409]Composto 56-E2 LC/MS A:99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,53 min, ESI 435,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,33 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,53,57-3,39 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 4H), 2,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 3H), 1,32-1,26 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,84 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((S)-3-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 57)



[0410]Composto 57 /MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,22 min, ESI 423,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1,6H, formato), 7,58-7,43 (m, 6H), 6,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,70 (s, 0,6H), 4,56 (s, 0,4H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 3H), 3,29-3,01 (m, 5H), 2,77 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,36-2,10 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 4H).

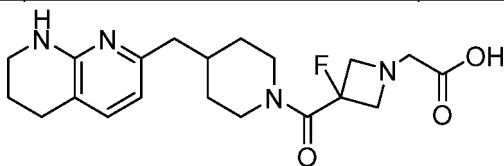
ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 58-E1 E 58-E2)



[0411]Composto 58-E1 LC/MS B: 97% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,24 min, ESI 449,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,62-7,59 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 98%, Tr = 2,15 min.

[0412]Composto 58-E2 LC/MS B: 93% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,24 min, ESI 449,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,60-7,58 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J*₁ = 7,4 Hz, 3,1 Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,25- 3,18 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 4H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 99%, Tr = 3,15 min.

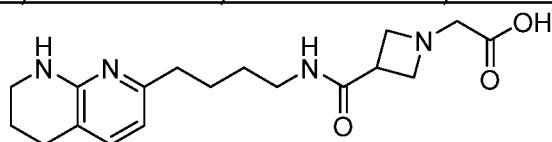
ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 59)



[0413]Composto 59 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,05 min, ESI 391 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,05 (t, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,74-2,68 (m, 3H), 2,57-2,41 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,33-1,06 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

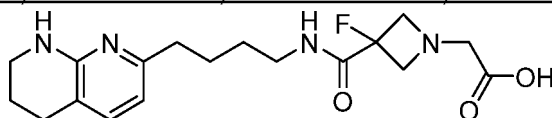
IL)BUTIL)CARBAMOIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 60)



[0414]Composto 60 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,06 min, ESI 347,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)BUTIL)CARBAMOIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 61)

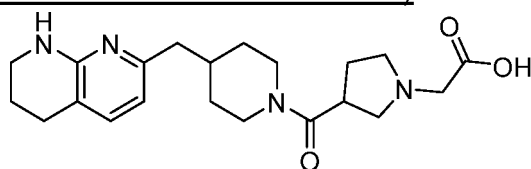


[0415]Composto 61 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 365,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 20,0, 10,4 Hz, 2H), 3,76 (dd, *J* = 20,6, 10,3 Hz, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS

ENANTIOMÉRICOS 62-E1 E 62-E2)

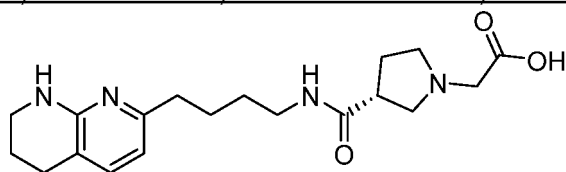


[0416]Composto 62-E1 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,54 min,

ESI 387,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,85 - 3,65 (m, 4H), 3,58 - 3,36 (m, 5H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 3H), 2,45 (dd, *J* = 34,6, 7,4 Hz, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 3H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 95%, Tr = 1,24 min.

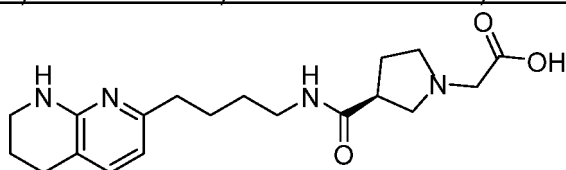
[0417]Composto 62-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,54 min, ESI 387,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,86-3,63 (m, 4H), 3,60-3,36 (m, 5H), 3,10 (td, *J* = 13,3, 2,7 Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 3H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 3H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,28-1,08 (m, 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 96%, Tr = 2,45 min.

ÁCIDO (R)-2-(3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 63)



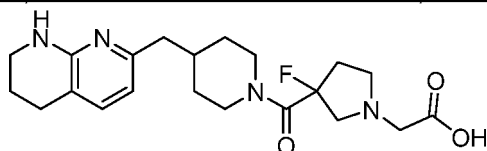
[0418]Composto 63 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,43 min, ESI 361,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,13 (m, 7H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 3H).

ÁCIDO (S)-2-(3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 64)



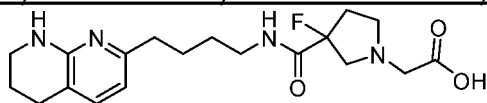
[0419]Composto 64 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,43 min, ESI 361,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 4H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 3H).

ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 65)



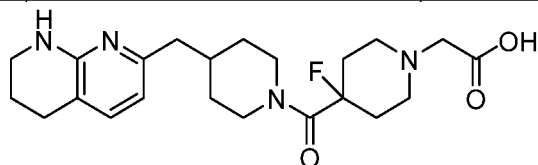
[0420]Composto 65 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 405,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,39 - 3,11 (m, 6H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,70 - 2,52 (m, 5H), 2,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,18 - 0,96 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(3-FLUORO-3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 66)



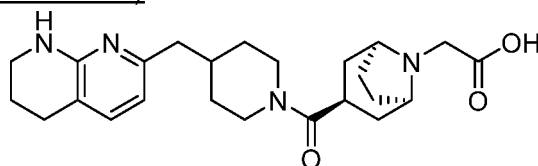
[0421]Composto 66 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,59 min, ESI 379,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,26 - 3,05 (m, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 3H), 2,61 - 2,42 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,54 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(4-FLUORO-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 67)

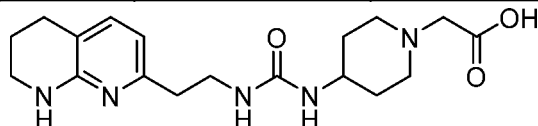
[0422]Composto 67 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,59 min, ESI 419,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 6H), 3,08 - 2,97 (m, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 3H), 2,43 - 2,27 (m, 4H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,19 - 0,99 (m, 2H).

ÁCIDO 2-((1R,3S,5S)-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)-8-AZABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-IL)ACÉTICO
(COMPOSTO 68)



[0423]Composto 68 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,05 min, ESI 427,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 5,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,51 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,23 - 1,13 (m, 2H), 1,07 - 0,93 (m, 3H), 0,75 - 0,04 (m, 14H), 0,29 -0,54 (m, 2H).

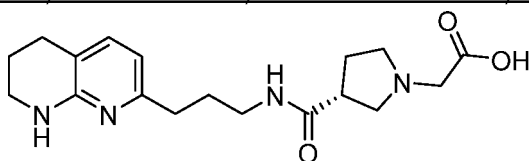
ÁCIDO 2-(4-(3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)UREIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 69)



[0424]Composto 69 LC/MS A: 97% de pureza, UV = 254 nm, Tr = 1,34 min, ESI 362,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* =

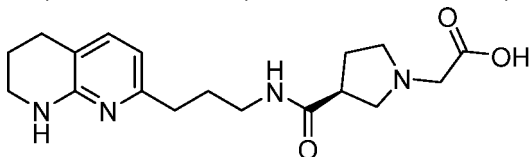
7,3 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 4H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H).

ÁCIDO (R)-2-(3-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 70)



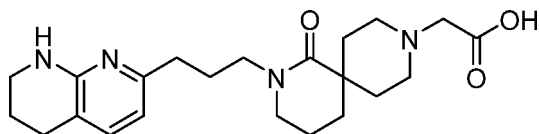
[0425]Composto 70 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 347 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 35,1, 15,9 Hz, 2H), 3,56 - 3,31 (m, 5), 3,32 - 3,08 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 4H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,12 min.

ÁCIDO (S)-2-(3-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 71)



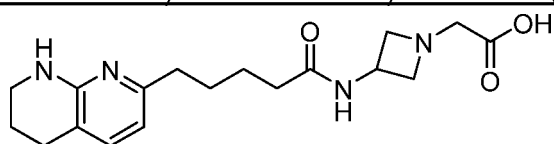
[0426]Composto 71 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 347,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 3,29 - 3,11 (m, 4H), 2,76 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 4H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,77 min.

ÁCIDO 2-(1-OXO-2-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)-2,9-DIAZASPIRO[5.5]UNDECAN-9-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 72)



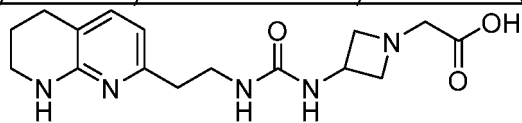
[0427]Composto 72 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,69 min, ESI 401,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 16,7 Hz, 4H), 3,44-3,35 (m, 6H), 3,19 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,96-1,81 (m, 8H) 1,81-1,69 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTANAMIDO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 73)



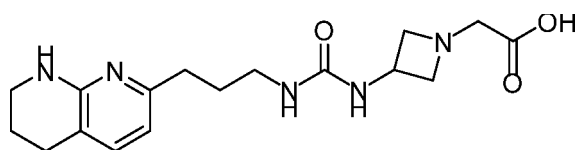
[0428]Composto 73 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,51 min, ESI 347,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (p, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(3-(3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)UREIDO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 74)



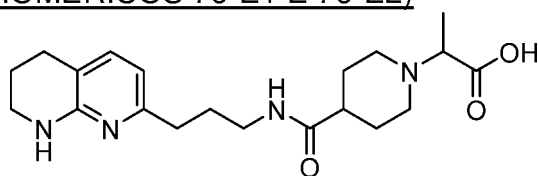
[0429]Composto 74 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,34 min, ESI 334 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (brs, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,79 - 2,65 (m, 4H), 1,96 - 1,82 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(3-(3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPI)UREIDO)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 75)



[0430]Composto 75 LC/MS C: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 348,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 4H).

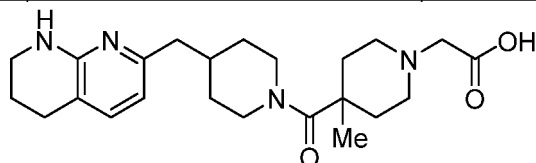
ÁCIDO 2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 76-E1 E 76-E2)



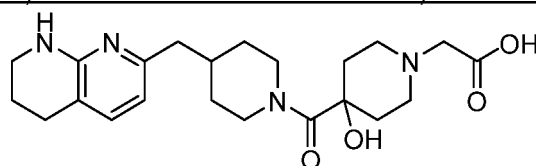
[0431]Composto 76-E1 LC/MS A: 96% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 375,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,64-3,52 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,78 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,98 min

[0432]Composto 76-E2 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,91 min, ESI 375,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 4H), 1,93 - 1,80 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 99%, Tr = 3,36 min.

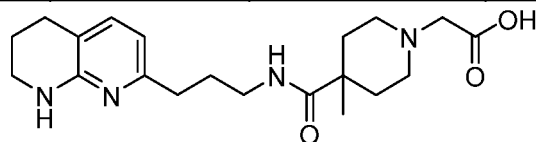
ÁCIDO 2-(4-METIL-4-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 77)

[0433]Composto 77 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,61 min, ESI 415,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,98 - 2,78 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 15,0 Hz, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,23-1,12 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(4-HIDROXI-4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 78)

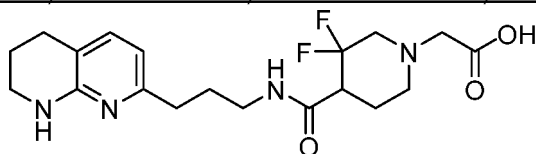
[0434]Composto 78 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 417 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,50 (s l, 1H), 3,53 (brs, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,60 (brs, 1H), 2,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (brs, 1H), 1,98 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,21 (brs, 2H).

ÁCIDO 2-(4-METIL-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 79)

[0435]Composto 79 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 375,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* =

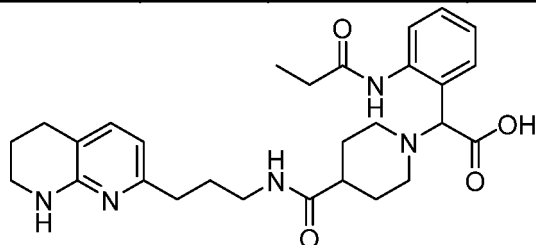
7,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 6H), 2,73 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

ÁCIDO 2-(3,3-DIFLUORO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 80)



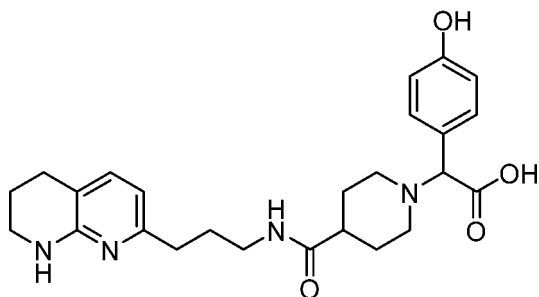
[0436]Composto 80 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,48 min, ESI 397,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 3H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,92 - 2,64 (m, 6H), 2,56 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 5H).

ÁCIDO 2-(2-PROPIONAMIDOFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 81)



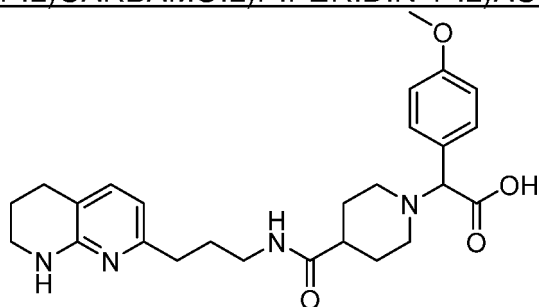
[0437]Composto 81 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 508,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,40 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,96-2,25 (m, 9H), 2,15-1,69 (m, 8H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-HIDROXIFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 82)



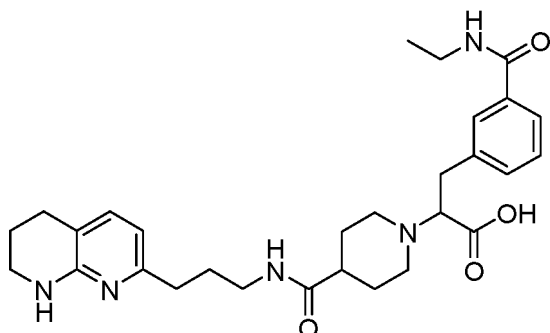
[0438]Composto 82 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 453 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,05 - 1,80 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(4-METOXIFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 83)



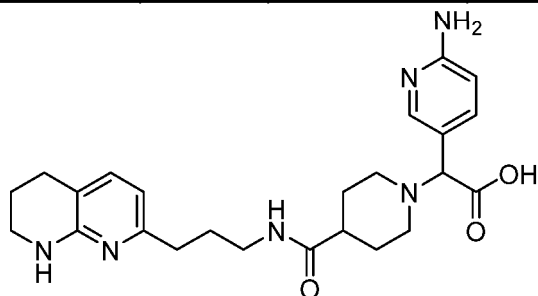
[0439]Composto 83 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 467,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,70 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,08 - 1,77 (m, 8H).

ÁCIDO 3-(3-(ETILCARBAMOIL)FENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 84)



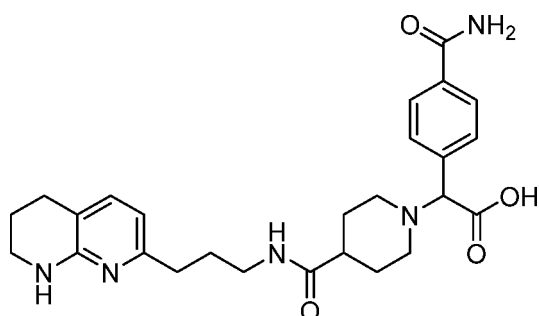
[0440]Composto 84 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,45 min, ESI 522,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,74 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 4H), 3,26 - 3,20 (m, 4H), 3,02 - 2,91 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 8H), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 85)



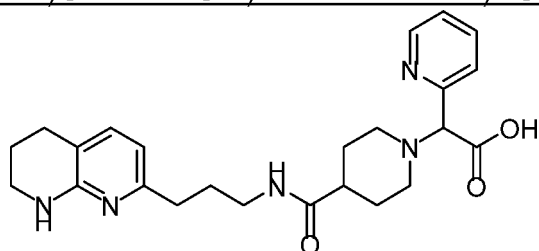
[0441]Composto 85 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,90 min, ESI 453 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,60 (brs, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 3H), 2,58 - 2,49 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(4-CARBAMOILFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 86)



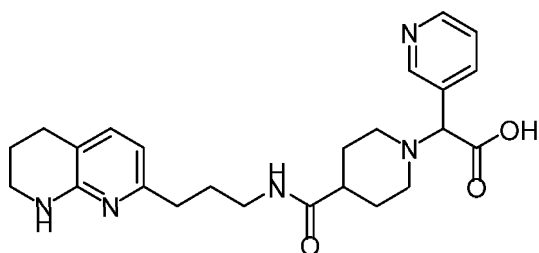
[0442]Composto 86 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 0,90 min, ESI 480 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,73 (brs, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 3H), 2,62 - 2,49 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,88 (m, 3H), 1,82 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(PIRIDIN-2-IL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 87)



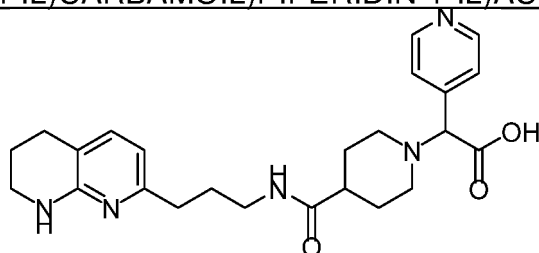
[0443]Composto 87 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,54 min, ESI 438 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,86 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,52 (m, 6H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(PIRIDIN-3-IL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 88)



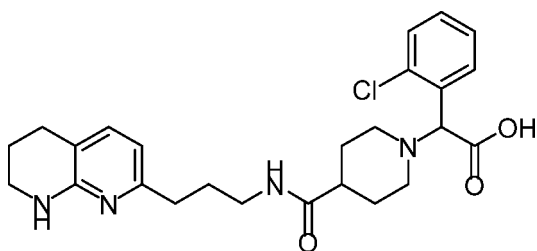
[0444]Composto 88 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,48 min, ESI 438 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,64 - 2,48 (m, 3H), 2,39 (dd, *J* = 12,8, 8,5 Hz, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(PIRIDIN-4-IL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 89)



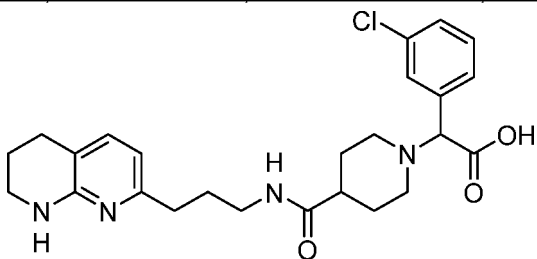
[0445]Composto 89 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,38 min, ESI 438 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,76 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,03 (dd, *J* = 12,9, 6,9 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* = 15,0, 8,9 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,12 - 1,88 (m, 3H), 1,76 - 1,54 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 90)



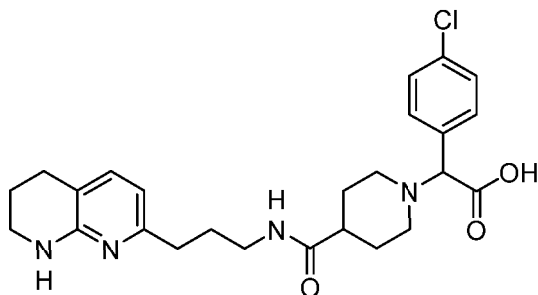
[0446]Composto 90 (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,21 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,80 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,09 - 1,79 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(3-CLOROFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 91)



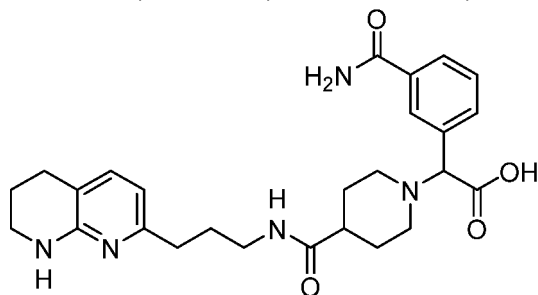
[0447]Composto 91 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,68 min, ESI 471,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,67 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,21 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,07 - 1,80 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(4-CLOROFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 92)



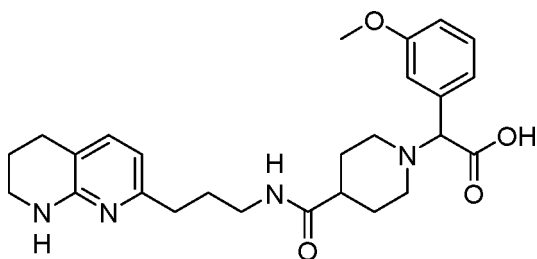
[0448]Composto 92 LC/MS A: 99% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,52 min, ESI 471,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(3-CARBAMOILFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 93)



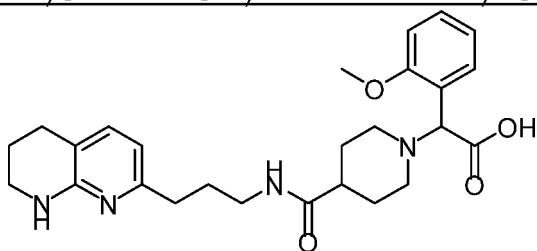
[0449]Composto 93 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,09 min, ESI 480,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,08 - 1,80 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(3-METOXIFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 94)



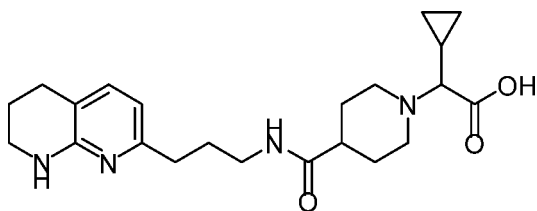
[0450]Composto 94 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,50 min, ESI 467,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,00 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,93 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,45 (ddd, *J* = 14,7, 10,4, 4,2 Hz, 1H), 2,20 - 1,76 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(2-METOXIFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 95)



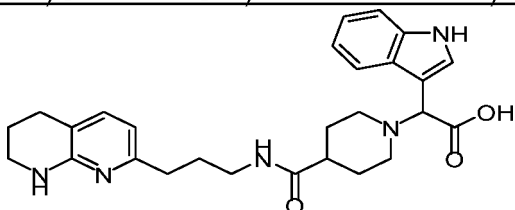
[0451]Composto 95 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 467,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,7, 8,2 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,21 (dd, *J* = 15,7, 8,8 Hz, 3H), 3,02 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 18,3, 12,0 Hz, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,14 - 1,69 (m, 8H).

ÁCIDO 2-CICLOPROPIL-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 96)



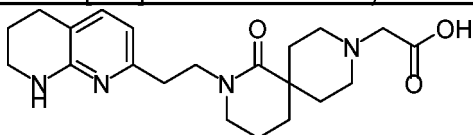
[0452]Composto 96 LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,42 min, ESI 401,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,2, 6,0 Hz, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 1,18 - 1,07 (m, 1H), 0,88 - 0,76 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,62 - 0,54 (m, 1H).

ÁCIDO 2-(1H-INDOL-3-IL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1- IL)ACÉTICO (COMPOSTO 97)



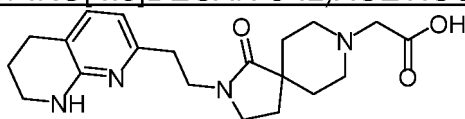
[0453]Composto 97 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,52 min, ESI 476 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 1H), 1,86 (ddt, *J* = 21,9, 14,3, 11,8 Hz, 8H).

ÁCIDO 2-(1-OXO-2-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-2,9-DIAZASPIRO[5.5]UNDECAN-9-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 98)



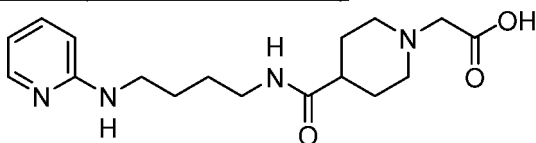
[0454]Composto 98 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 387,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,13 (br, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(1-OXO-2-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-2,8-DIAZASPIRO[4.5]DECAN-8-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 99)



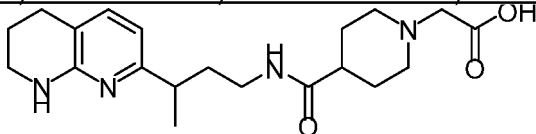
[0455]Composto 99 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,36 min, ESI 373,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,59 (m, 6H), 3,45-3,34 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,74 (dt, *J* = 12,4, 6,5 Hz, 4H), 2,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H).

ÁCIDO 2-(4-((4-(PIRIDIN-2-ILAMINO)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 100)



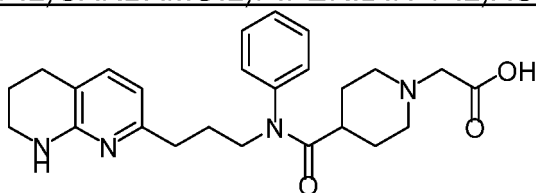
[0456]Composto 100 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,30 min, ESI 335,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 4H), 3,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 4H), 1,64 (s, 4H).

ÁCIDO 2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 101)



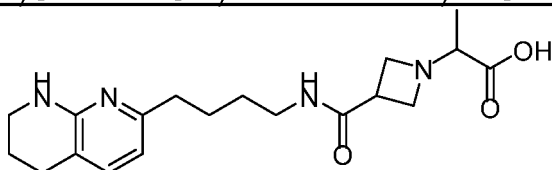
[0457]Composto 101 LC/MS B: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,44 min, ESI 375 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 4H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-(FENIL(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 102)



[0458]Composto 102 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 254 nm, Tr = 1,53 min, ESI 437 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (dd, *J* = 10,3, 4,7 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 4H), 2,56 - 2,49 (m, 3H), 2,06 (dd, *J* = 23,5, 11,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 6H).

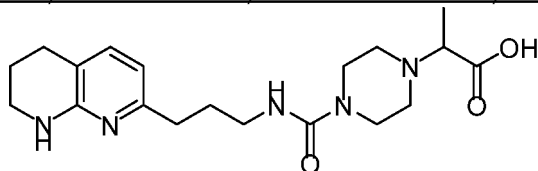
ÁCIDO 2-(3-((4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)CARBAMOIL)AZETIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 103)



[0459]Composto 103 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,51 min, ESI 361,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,36-4,15 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (dt, *J* = 16,2, 8,1 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,56-1,39 (m, 2H), 1,39 (d, *J* =

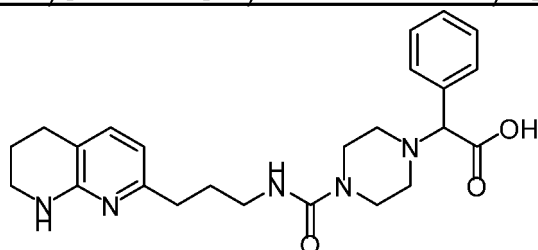
7,1 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 104)



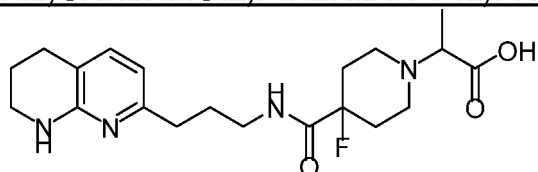
[0460]Composto 104 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,34 min, ESI 376 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,66 (m, 5H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 3,28 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERAZIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 105)



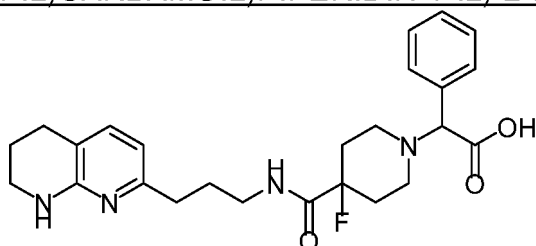
[0461]Composto 105 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,42 min, ESI 438 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42-7,29 (m, 4H), 6,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 1,95 - 1,79 (m, 4H).

ÁCIDO 2-(4-FLUORO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 106)



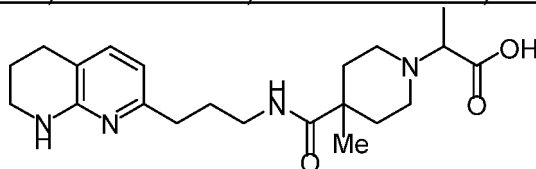
[0462]Composto 106 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 393,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,53 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 4H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-FLUORO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTO 107)



[0463]Composto 107 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,50 min, ESI 455,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,63-7,54 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,54 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 5H).

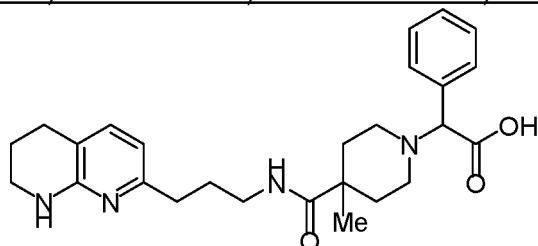
ÁCIDO 2-(4-METIL-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 108)



[0464]Composto 108 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,41 min, ESI 389,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 6H), 2,73 (t, *J* = 6,2

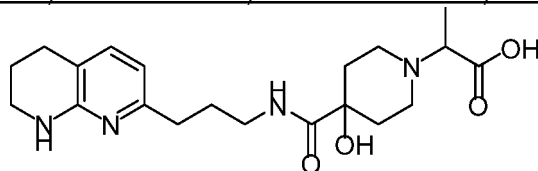
Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,31 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,88 (ddd, $J = 22,2, 13,4, 6,9$ Hz, 4H), 1,73 (ddd, $J = 19,4, 13,3, 3,9$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H).

ÁCIDO 2-(4-METIL-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTO 109)



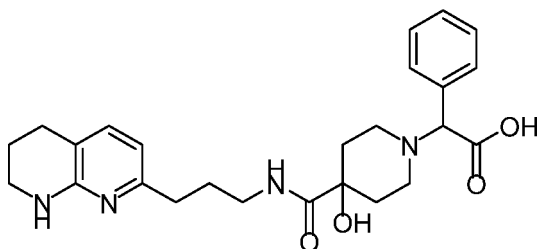
[0465]Composto 109 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,49 min, ESI 451,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (td, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,58 (dd, $J = 14,6, 7,2$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,96-1,65 (m, 6H), 1,22 (s, 3H).

ÁCIDO 2-(4-HIDROXI-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 110)



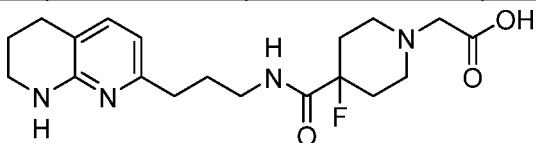
[0466]Composto 110 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,38 min, ESI 391 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,62 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 4H), 2,72 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (td, $J = 14,6, 4,2$ Hz, 2H), 1,92-1,80 (m, 6H), 1,54 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-HIDROXI-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTO 111)



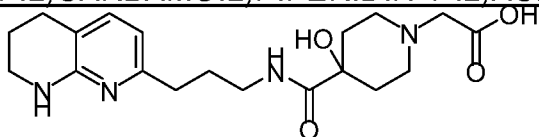
[0467](Composto 111) LC/MS A: 98% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,46 min, ESI 453 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (dd, *J* = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,01 (d, *J* = 54,4 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 19,3, 8,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 5H), 1,69 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H).

ÁCIDO 2-(4-FLUORO-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 112)



[0468]Composto 112 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,40 min, ESI 379,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 4H).

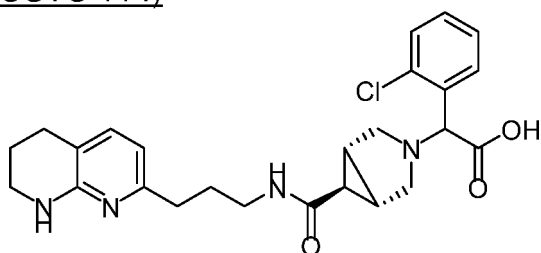
ÁCIDO 2-(4-HIDROXI-4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 113)



[0469]Composto 113 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,38 min, ESI 377 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz,

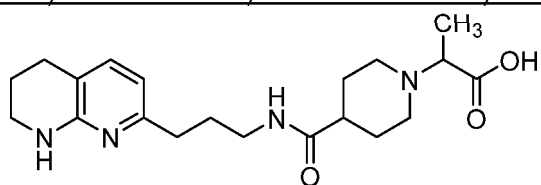
1H), 3,64 (s, 2H), 3,56 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 16,8, 9,9$ Hz, 4H), 2,72 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,39 (td, $J = 14,5, 4,3$ Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-((1R,5S,6R)-6-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)-3-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-3-IL)ACÉTICO
(COMPOSTO 114)



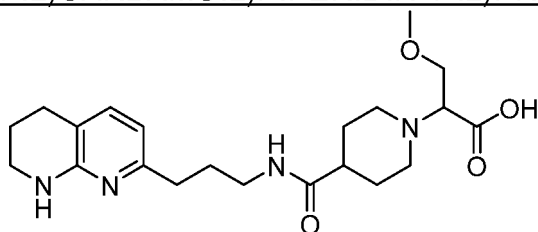
[0470]Composto 114 LC/MS A: 100% de pureza, UV = 214 nm, Tr = 1,51 min, ESI 469 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,76-7,70 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,43 (dd, $J = 12,2, 7,0$ Hz, 3H), 3,22 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,92 (dt, $J = 12,0, 5,8$ Hz, 3H), 1,85 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 2H).

ÁCIDO 2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 115)



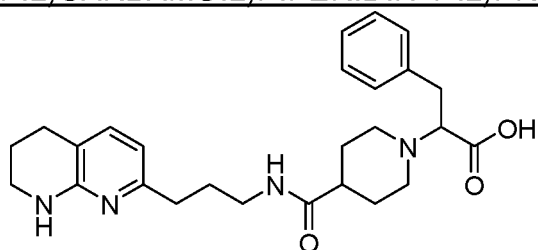
[0471]Composto 115 LC/MS F: 97% de pureza, UV 254 nm, Tr = 1,896, ESI 375,2 (M+H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,8-7,75 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,34 (bs, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 4H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,78-1,59 (m, 8H), 1,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

ÁCIDO 3-METOXI-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 116)



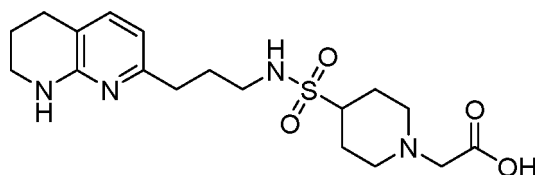
[0472]Composto 116 LC/MS F: pureza de 96%, UV 254 nm, Tr = 1,842, ESI 437,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,28 (bs, 1H), 6,24 (d, $J = 7,24$, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,34 (t, 1H) 3,26-3,21 (q, 5H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 8H).

ÁCIDO 3-FENIL-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 117)



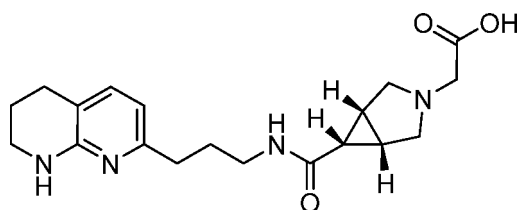
[0473]Composto 117 LC/MS F: pureza de 96%, UV 254 nm, Tr = 3,123 min, ESI 451,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,31-7,12 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,21-6,14 (m, 2H), 3,72 (dd, $J = 10,5$, 5,3 Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 5H), 2,86 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,14-1,87 (m, 3H), 1,74-1,35 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(4-(N-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)SULFAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 118)



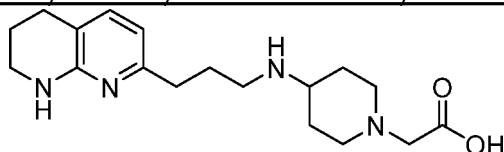
[0474]Composto 118 LC/MS F: 96% de pureza, UV 254 nm ESI 397,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,04 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,22-6,15 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,99-2,78 (m, 5H), 2,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 6H).

ÁCIDO 2-((1R,5S,6S)-6-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)-3-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-3-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 119)



[0475]Composto 119 LC/MS F: 95% de pureza, UV 254 nm, Tr = 2,78 min, ESI 359,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,67 (bs, 1H), 6,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 3,28 (s, 2H) 3,22 - 3,14 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 5H).

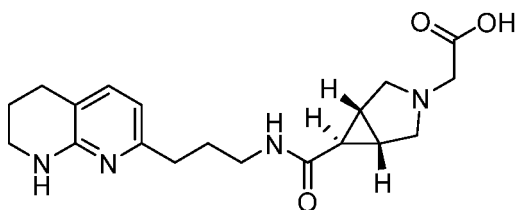
ÁCIDO 2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 120)



[0476]Composto 120 LC/MS F: pureza de 95%, UV 254 nm ESI 333,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,31-6,22 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,09 -3,02 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,50 -

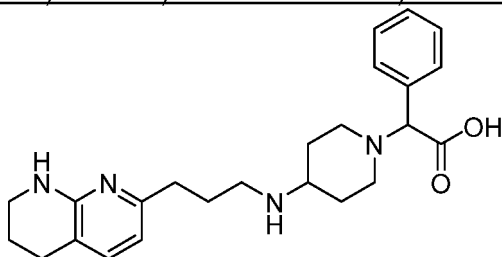
2,42 (m, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,83-1,7 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(((1R,5S,6R)-6-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)-3-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-3-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 121)



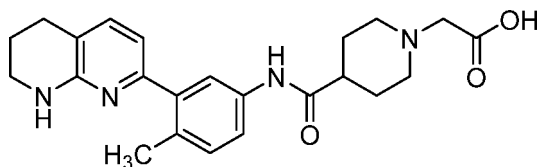
[0477]Composto 121 LC/MS F: pureza de 95%, UV 254 nm, Tr = 2,586, ESI 359,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, D $_2\text{O}$) δ 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,52 (bs, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,78 (t, J = 3,4 Hz, 1H).

ÁCIDO 2-FENIL-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 122)



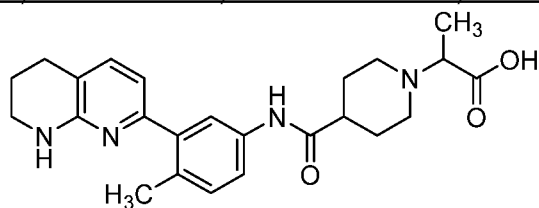
[0478]Composto 122 LC/MS F: 98% de pureza, UV 254 nm, Tr = 1,315 min, ESI 409,3 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33-6,26 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,3 - 3,22 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 3H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 - 2,2 (m, 1H), 2,09 - 1,86 (m, 5H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(4-((4-METIL-3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)FENIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 123)



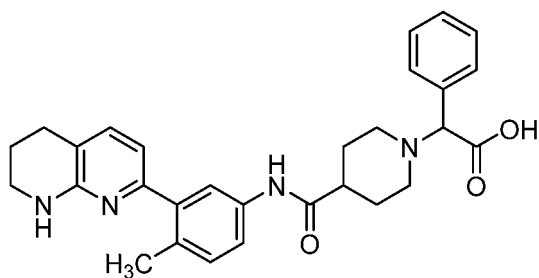
[0479]Composto 123 LC/MS F: 97% de pureza, UV 254 nm, Tr = 3,218 min, ESI 409,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, J = 3,6 Hz, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(4-((4-METIL-3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)FENIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 124)



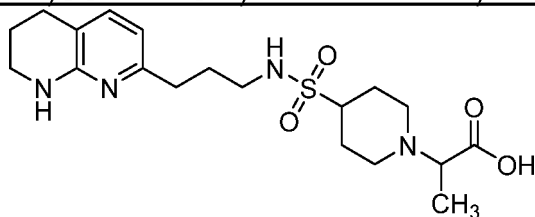
[0480]Composto 124 LC/MS F: 99% de pureza, UV 254 nm, Tr = 3,232 min, ESI 423,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,65 (m, 6H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(4-((4-METIL-3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)FENIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTO 125)



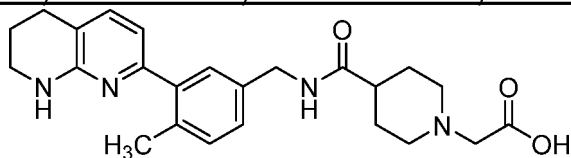
[0481]Composto 125 LC/MS F: pureza de 95%, UV 254 nm, Tr = 3,399 min, ESI 485,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 6H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (bs, 1H), 3,31-3,26 (s, 4H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 2,79 - 3,72 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 4H), 1,84 - 1,70 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(4-(N-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)SULFAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 126)



[0482]Composto 126 LC/MS F: 99% de pureza, UV 254 nm, Tr = 2,929 min, ESI 411,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 - 7,49 (d, 7,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 3H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,9 - 2,8 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 6H), 1,34 (d, J = 7,2, 3H).

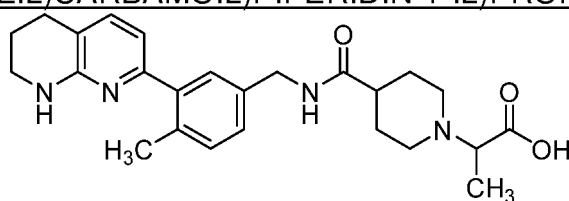
ÁCIDO 2-(4-((4-METIL-3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BENZIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 127)



[0483]Composto 127 LC/MS F: 97% de pureza, UV 254 nm, Tr = 3,216 min, ESI

423,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 2H), 2,2 - 2,17 (m, 4H), 1,84 - 1,67 (m, 6H).

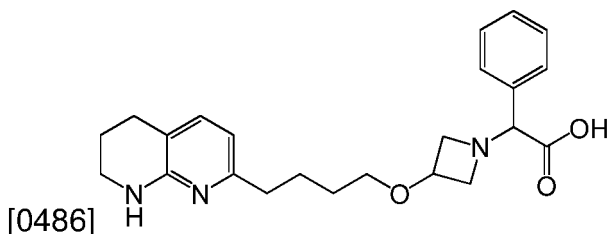
ÁCIDO 2-(4-((4-METIL-3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BENZIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)PROPANÓICO (COMPOSTO 128)



[0484]Composto 128 LC/MS F: pureza de 99%, UV 254 nm, Tr = 3,226 min, ESI 437,2 (M+H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,33 - 3,21 (m, 3H), 3,05 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 4H), 1,83 - 1,65 (m, 6H), 1,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0485]Os compostos 134 a 201 foram preparados utilizando métodos análogos aos utilizados para a preparação dos compostos 1 a 28 e 129 a 133 de acordo com os procedimentos gerais.

ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 134-E1 E 134-E2)

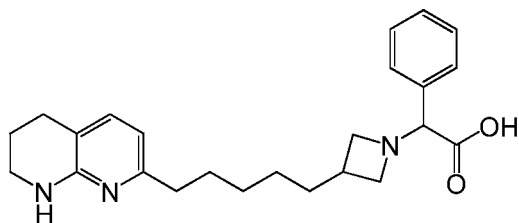


[0487]Composto 134-E1 LC/MS ESI 396 (M+H) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,56-7,35 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30-

4,28 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,06 min.

[0488]Composto 134-E2 LC/MS ESI 396 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,56-7,35 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). SFC B quiral (30% de MeOH): ee 99,5%, Tr = 2,58 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 135-E1 E 135-E2)

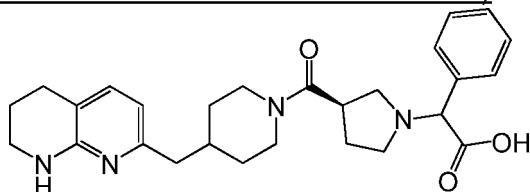


[0489]Composto 135-E1 LC/MS ESI 394,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,51-7,41 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,77-3,33 (m, 5H), 2,79-2,68 (m, 3H), 2,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,34 - 1,22 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 98%, Tr = 1,96 min.

[0490]Composto 135-E2 LC/MS ESI 394,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 7,003 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,231 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,63- 3,20 (m, 5H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,22-1,11 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 98%, Tr = 3,63 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

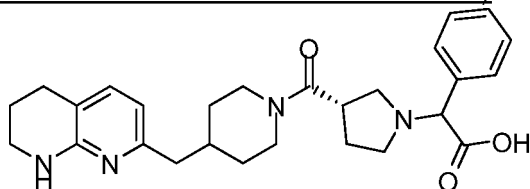
IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS
DIASTEREOMÉRICOS 136-E1 E 136-E2)



[0491]Composto 136-E1 LC/MS ESI 463,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (m, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 3H), 3,09 - 3,02 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 1,19 - 1,09 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,16 min.

[0492]Composto 136-E2 LC/MS ESI 463,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (m, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 3H), 3,09 - 3,02 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 1,19 - 1,09 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 97%, Tr = 3,68 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((S)-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-
IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS
DIASTEREOMÉRICOS 137-E1 E 137-E2)

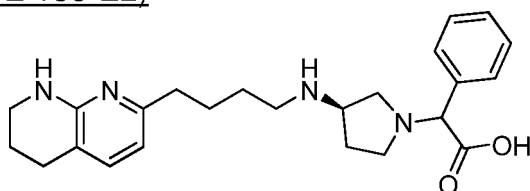


[0493]Composto 137-E1 LC/MS ESI 463,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59-7,52 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H),

4,46 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 3H), 2,69 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,11 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,41 min.

[0494]Composto 137-E2 LC/MS ESI 463,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59-7,52 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 3H), 3,16 (br, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,28 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,43 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTILAMINO)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 138-E1 E 138-E2)

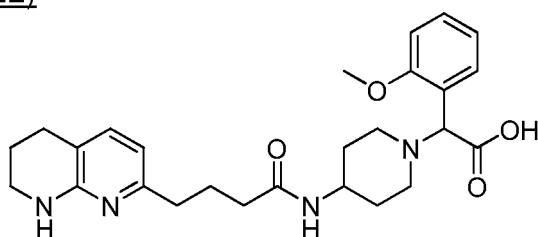


[0495]Composto 138-E1 LC/MS ESI 409,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 3H), 2,59 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 4H). SFC quiral F (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,6 min.

[0496]Composto 138-E2 LC/MS ESI 409,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,3$ Hz,

1H), 3,86 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 3H), 2,59 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 4H). SFC quiral F (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 5,6 min.

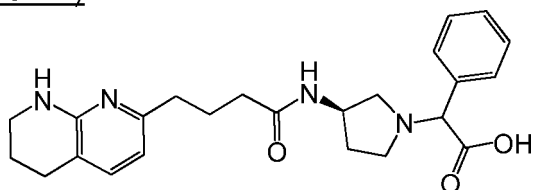
ÁCIDO 2-(2-METOXIFENIL)-2-(4-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 139-E1 E 139-E2)



[0497]Composto 139-E1 LC/MS ESI 467,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (br, 1H), 3,39 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,09 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 6H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,35 min.

[0498]Composto 139-E2 LC/MS ESI 467,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (dd, $J = 7,6$, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,71 (br, 1H), 3,39 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,08 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 16,2$ Hz, 2H), 1,95 - 1,76 (m, 6H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,03 min.

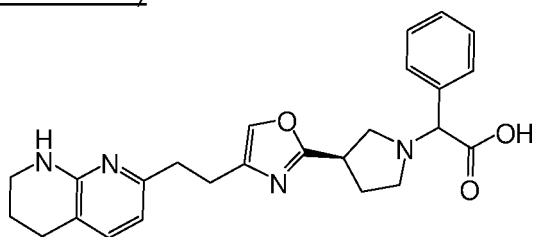
ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTANAMIDO)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 140-

E1 E 140-E2)

[0499]Composto 140-E1 LC/MS ESI 423,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,74 - 2,71 (t, *J* = 15,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,55 (t, *J* = 19,3 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 5H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,15 min.

[0500]Composto 140-E2 LC/MS ESI 423,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,74 - 2,71 (t, *J* = 15,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,55 (t, *J* = 19,3 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 5H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,59 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)OXAZOL-2-IL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 141-E1 E 141-E2)

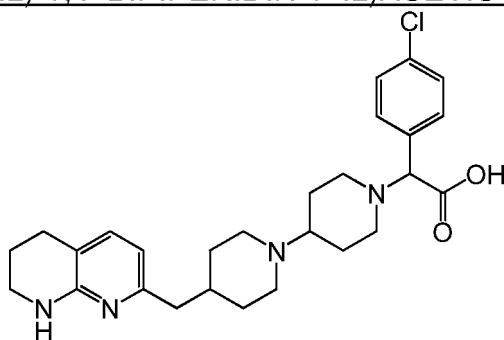


[0501]Composto 141-E1 LC/MS ESI 433 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,60-7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,23 (m, 5H), 3,03 - 3,00 (m, 1H), 2,82 - 2,80 (m, 4H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,39 - 2,37 (m, 1H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 1,89 -

1,86 (m, 2H).

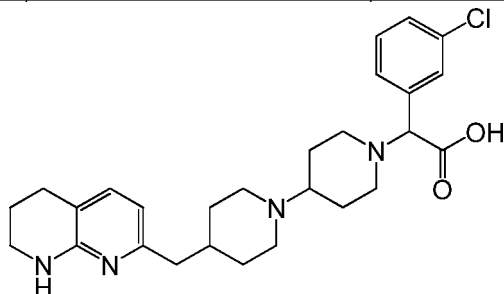
[0502]Composto 141-E2 LC/MS ESI 433 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,60-7,57 (m, 2H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,39 - 3,23 (m, 7H), 3,03 - 3,00 (m, 1H), 2,85 - 2,83 (m, 4H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,39 - 2,37 (m, 1H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 2H).

ÁCIDO 2-(4-CLOROFENIL)-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 142)



[0503]Composto 142 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 5H), 2,95 - 2,69 (m, 6H), 2,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,37 - 1,67 (m, 11H), 1,51 - 1,38 (m, 2H).

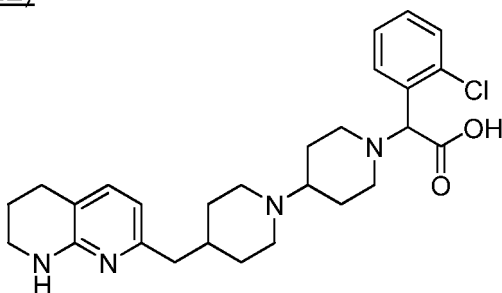
ÁCIDO 2-(3-CLOROFENIL)-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 143)



[0504]Composto 143 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ

7,61 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 6H), 3,01 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 8H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 2H).

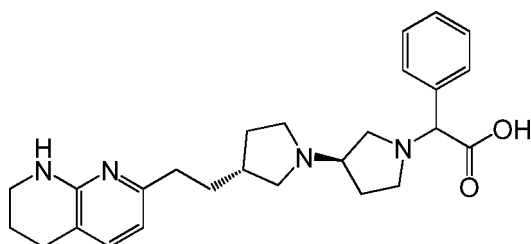
ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)-1,4'-BIPIPERIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 144-E1 E 144-E2)



[0505]Composto 144-E1 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,32-7,15 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,48 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 7H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 2H). SFC quiral I (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 8,05 min.

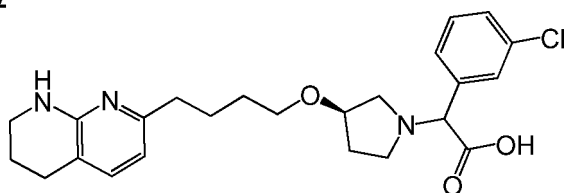
[0506]Composto 144-E2 LC/MS ESI 483 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,32-7,15 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,04 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 7H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H). SFC quiral I (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 11,00 min.

ÁCIDO 2-FENIL-2-((3R,3'R)-3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)ETIL)-1,3'-BIPIRROLIDIN-1'-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 145)



[0507]Composto 145 LC/MS ESI 435,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 1,85 (m, 16H), 1,80 - 1,44 (m, 6H).

ÁCIDO 2-(3-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 146-E1 E 146-E2)

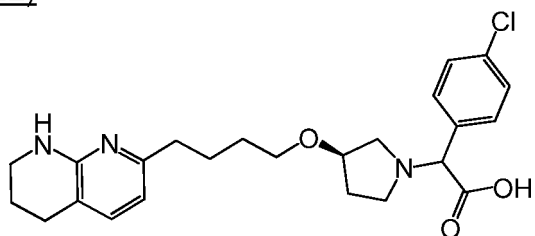


[0508]Composto 146-E1 LC/MS ESI 375,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 5H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 5H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,81 min.

[0509]Composto 146-E2 LC/MS ESI 375,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,90 - 1,88 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 5,23 min.

ÁCIDO 2-(4-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-

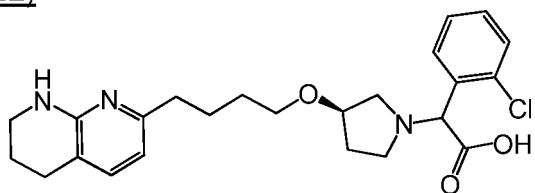
2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 147-E1
E 147-E2)



[0510]Composto 147-E1 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 5H), 3,25 - 2,91 (m, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,11 - 1,61 (m, 8H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,21 min.

[0511]Composto 147-E2 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 4H), 3,25 - 2,95 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,15 - 1,55 (m, 8H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,29 min.

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 148-E1
E 148-E2)

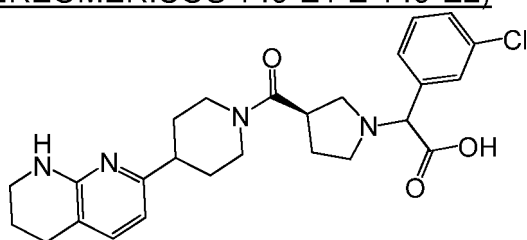


[0512]Composto 148-E1 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,81- 7,39 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 5H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 2,25 - 1,55 (m, 8H). SFC

quiral F (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 5,41 min.

[0513]Composto 148-E2 LC/MS ESI 444 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,81- 7,39 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 5H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 2,25 - 1,55 (m, 8H). SFC quiral F (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 7,48 min.

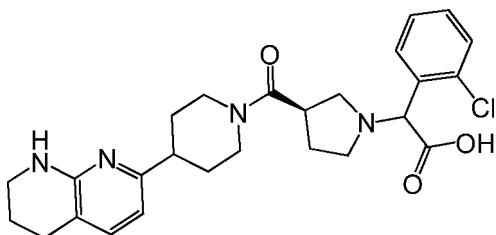
ÁCIDO 2-(3-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 149-E1 E 149-E2)



[0514]Composto 149-E1 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,40 - 2,98 (m, 6H), 2,80 - 2,68 (m, 4H), 2,38 - 1,85 (m, 6H), 1,73 - 1,55 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,89 min.

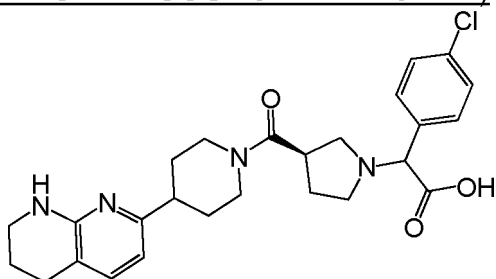
[0515]Composto 149-E2 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 5H), 3,18 - 2,84 (m, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,31 - 1,75 (m, 6H), 1,60 - 1,45 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,40 min.

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 150)



[0516]Composto 150 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,81-7,75 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40-6,35 (m, 1H), 5,24 - 5,10 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,71 - 2,98 (m, 8H), 2,80 - 2,68 (m, 4H), 2,38 - 1,81 (m, 6H), 1,75 - 1,55 (m, 2H).

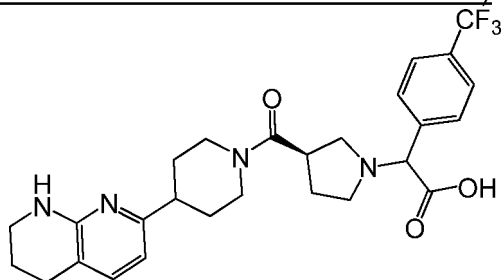
ÁCIDO 2-(4-CLOROFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 151-E1 E 151-E2)



[0517]Composto 151-E1 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 3,40 - 2,91 (m, 6H), 2,79 - 2,65 (m, 4H), 2,38 - 1,82 (m, 6H), 1,72 - 1,55 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,96 min.

[0518]Composto 151-E2 LC/MS ESI 483,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 5H), 3,18 - 2,85 (m, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 4H), 2,31 - 1,72 (m, 6H), 1,60 - 1,41 (m, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,71 min.

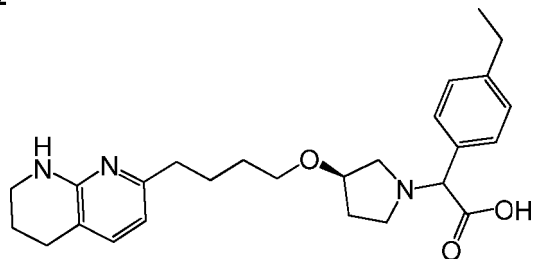
ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 152-E1 E 152-E2)



[0519]Composto 152-E1 LC/MS ESI 517 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,80-7,74 (m, 4H), 7,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 2H), 3,42 - 2,91 (m, 6H), 2,79 - 2,65 (m, 4H), 2,38 - 1,82 (m, 6H), 1,72 - 1,55 (m, 2H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,47 min.

[0520]Composto 152-E2 LC/MS ESI 517 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,68-7,56 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,45 - 2,65 (m, 8H), 2,62 - 2,55 (m, 4H), 2,21 - 1,72 (m, 6H), 1,59 - 1,42 (m, 2H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,81 min.

ÁCIDO 2-(4-ETILFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 153-E1 E 153-E2)

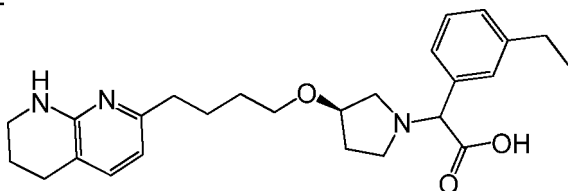


[0521]Composto 153-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz,

1H), 4,46 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,55-2,95 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 6H), 2,18 - 1,56 (m, 8H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,86 min.

[0522]Composto 153-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,41-2,95 (m, 8H), 2,61 - 2,38 (m, 6H), 2,10 - 1,46 (m, 8H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,99 min.

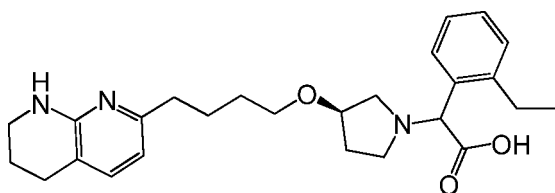
ÁCIDO 2-(3-ETILFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 154-E1 E 154-E2)



[0523]Composto 154-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,40-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,53-2,95 (m, 8H), 2,72 - 2,52 (m, 6H), 2,15 - 1,56 (m, 8H), 1,35 (t, 3H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,88 min.

[0524]Composto 154-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,30-7,14 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,43-2,99 (m, 8H), 2,62 - 2,42 (m, 6H), 2,15 - 1,46 (m, 8H), 1,25 (t, 3H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,59 min.

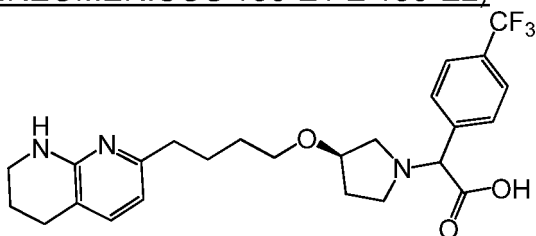
ÁCIDO 2-(2-ETILFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 155-E1 E 155-E2)



[0525]Composto 155-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,32-7,14 (m, 4H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,53-3,15 (m, 8H), 2,91 - 2,53 (m, 6H), 2,18 - 1,56 (m, 8H) 1,35 (t, 3H). SFC quiral F (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,28 min.

[0526]Composto 155-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,53-3,15 (m, 8H), 2,91 - 2,53 (m, 6H), 2,18 - 1,56 (m, 8H), 1,35 (t, 3H). SFC quiral F (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 6,54 min.

ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 156-E1 E 156-E2)

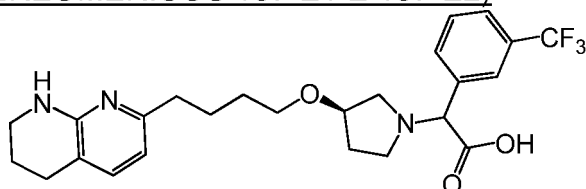


[0527]Composto 156-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,75-7,70 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,51-2,95 (m, 8H), 2,74 - 2,53 (m, 4H), 2,18 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,73 min.

[0528]Composto 156-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,75-7,70 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,51-2,95 (m, 8H), 2,74 - 2,53 (m, 4H), 2,18 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral A (35% de

MeOH): ee 100%, Tr = 2,72 min.

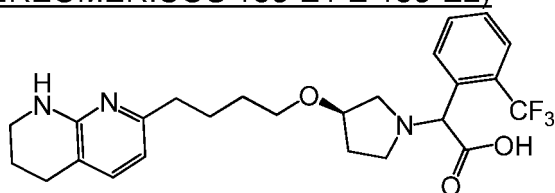
ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 157-E1 E 157-E2)



[0529]Composto 157-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 3,49-2,85 (m, 5H), 2,75 - 2,51 (m, 7H), 2,18 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral A (25% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,28 min.

[0530]Composto 157-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,50-2,95 (m, 8H), 2,73 - 2,51 (m, 4H), 2,18 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral A (25% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,83 min.

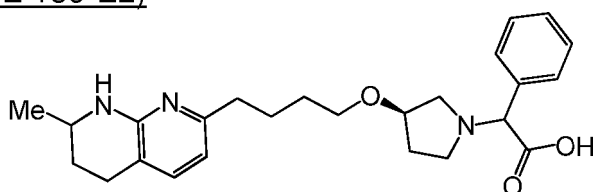
ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 158-E1 E 158-E2)



[0531]Composto 158-E1 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,49-2,85 (m, 8H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 2,16 - 1,56 (m, 8H).

[0532]Composto 158-E2 LC/MS ESI 478 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,49-2,85 (m, 8H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 2,16 - 1,56 (m, 8H).

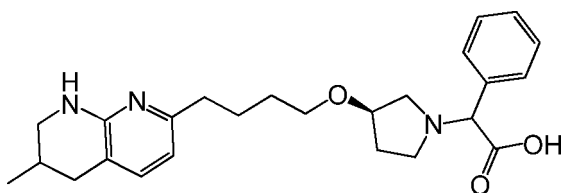
ÁCIDO 2-((3R)-3-(4-(7-METIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 159-E1 E 159-E2)



[0533]Composto 159-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,76-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 3,55 - 3,24 (m, 5H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 4H), 2,16 - 1,45 (m, 8H), 1,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC quiral A (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,50 min.

[0534]Composto 159-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,76-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 3,65 - 3,20 (m, 5H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 4H), 2,21 - 1,45 (m, 8H), 1,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC quiral A (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,40 min.

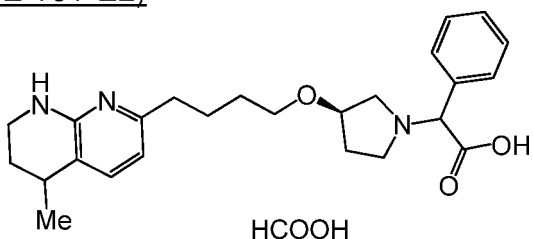
ÁCIDO 2-((3R)-3-(4-(6-METIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 160-E1 E 160-E2)



[0535]Composto 160-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 3,58 - 3,24 (m, 5H), 3,16 - 2,91 (m, 3H), 2,78 - 2,35 (m, 4H), 2,16 - 1,45 (m, 7H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,83 min.

[0536]Composto 160-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,18 - 4,16 (m, 1H), 3,48 - 3,24 (m, 5H), 3,16 - 2,91 (m, 3H), 2,78-2,35 (m, 4H), 2,16-1,90 (m, 4H), 1,75-1,50 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,84 min.

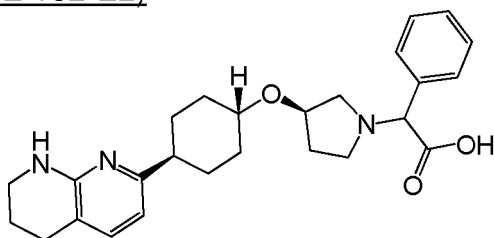
ÁCIDO 2-((3R)-3-(4-(5-METIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 161-E1 E 161-E2)



[0537]Composto 161-E1 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 3H), 7,45-7,43 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 6H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 2H), 2,16 - 2,14 (m, 2H), 1,96 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 5H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H).

[0538]Composto 161-E2 LC/MS ESI 424 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 3H), 6,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 5H), 3,11 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,91 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,16 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 5H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H).

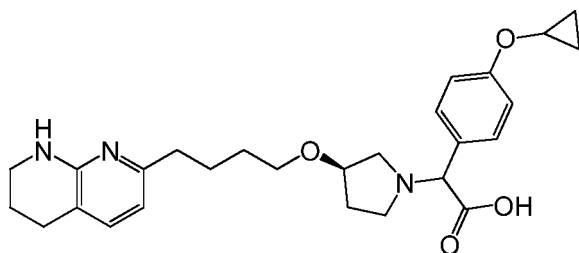
ÁCIDO 2-FENIL-2-((R)-3-((1R,4R)-4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)CICLO-HEXILOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 162-E1 E 162-E2)



[0539]Composto 162-E1 LC/MS ESI 436,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,58 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,54-1,52 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 3H). SFC B quiral (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,83 min.

[0540]Composto 162-E2 LC/MS ESI 436,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59-7,57 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 3H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 3H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 95,0%, Tr = 3,14 min.

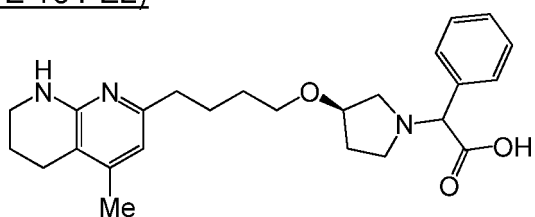
ÁCIDO 2-(4-CICLOPROPOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 163-E1 E 163-E2)



[0541]Composto 163-E1 LC/MS ESI 466,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,16 -7,07 (m, 3H), 6,383 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,456 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 1H), 3,46 - 3,31 (m, 6H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,70 - 2,68 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,88-1,55 (m, 4H), 0,81-0,79 (m, 2H), 0,69-0,68 (m, 2H).

[0542]Composto 163-E2 LC/MS ESI 466,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,462-7,44 (m, 2H), 7,16 -7,08 (m, 3H), 6,387 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,462 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 1H), 3,46 - 3,31 (m, 6H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,72 - 2,69 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,2 -2,00 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 4H), 0,81-0,79 (m, 2H), 0,69-0,68 (m, 2H).

ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(4-METIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 164-E1 E 164-E2)

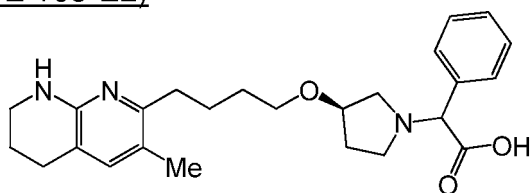


[0543]Composto 164-E1 LC/MS ESI 424,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,54-7,41 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,45-2,91 (m, 8H), 2,68 -2,52 (m 4H), 2,17 (s, 3H), 2,15-1,55 (m, 8H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,48 min.

[0544]Composto 164-E2 LC/MS ESI 424,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD)

δ 7,55-7,41 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,45-3,05 (m, 8H), 2,68 -2,52 (m 4H), 2,17 (s, 3H), 2,15-1,55 (m, 8H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,66 min.

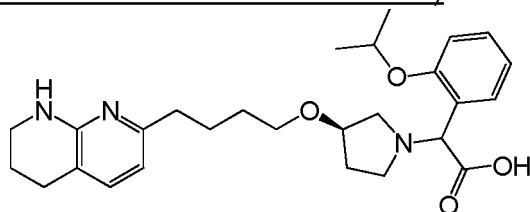
ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(3-METIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 165-E1 E 165-E2)



[0545]Composto 165-E1 LC/MS ESI 424,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,77-2,58 (m 4H), 2,09 (s, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,36 min.

[0546]Composto 165-E2 LC/MS ESI 424,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,09 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 99%, Tr = 3,55 min.

ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 166-P1 E 166-P2)

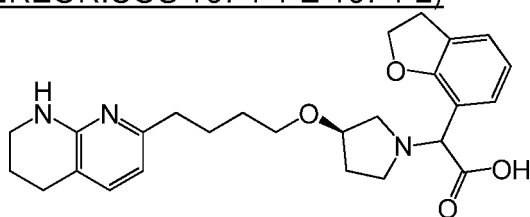


[0547]Composto 166-P1 LC/MS ESI 468,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38- 7,35 (m, 1H), 7,15 -6,95 (m, 3H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

4,99 (s, 1H), 4,89-4,72 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,64-3,36 (m, 6H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,38-1,35 (m, 6H).

[0548]Composto 166-P2 LC/MS ESI 468,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,38- 7,35 (m, 1H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,64-3,36 (m, 6H), 3,24-3,05 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,38-1,35 (m, 6H).

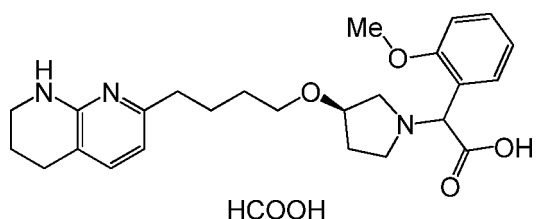
ÁCIDO 2-(2,3-DI-HIDROBENZOFURAN-7-IL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDINA-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 167-P1 E 167-P2)



[0549]Composto 167-P1 LC/MS ESI 452 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,55-3,15 (m, 10H), 2,71 - 2,52 (m, 4H), 2,20 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral C (25% de MeOH): ee 100%, Tr = 0,97 min.

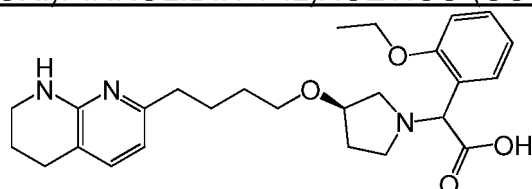
[0550]Composto 167-P2 LC/MS ESI 452 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,60 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,55 -3,15 (m, 10H), 2,71 - 2,52 (m, 4H), 2,20 - 1,56 (m, 8H). SFC quiral C (25% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,73 min.

ÁCIDO 2-(2-METOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 168)



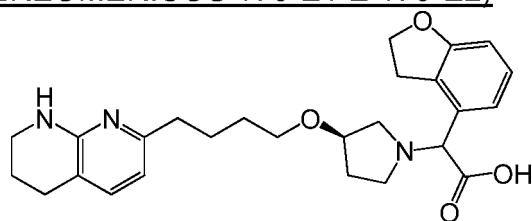
[0551]Composto 168 LC/MS ESI 440 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,38 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,48-6,44 (m, 1H), 4,94-4,79 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,77 - 2,95 (m, 11H), 2,58 -2,50 (m, 4H), 2,15-1,49 (m, 8H).

ÁCIDO 2-(2-ETOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 169)



[0552]Composto 169 LC/MS ESI 454 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 6,39-6,35 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,55-3,11 (m, 8H), 2,72 -2,50 (m, 4H), 2,15-1,38 (m, 11H).

ÁCIDO 2-(2,3-DI-HIDROBENZOFURAN-4-IL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 170-E1 E 170-E2)

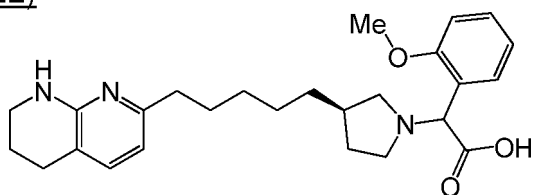


[0553]Composto 170-E1 LC/MS ESI 452,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,18-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 4,59- 4,52 (m, 3H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 6H), 3,29-3,20 (m, 3H), 3,11-

3,07 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 41,7%, Tr = 2,55 min.

[0554]Composto 170-E2 LC/MS ESI 452,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,18-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 4,59- 4,52 (m, 3H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,54-3,36 (m, 6H), 3,30-3,09 (m, 4H), 2,72 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H). SFC quiral A (40% de MeOH): ee 57,7%, Tr = 4,22 min.

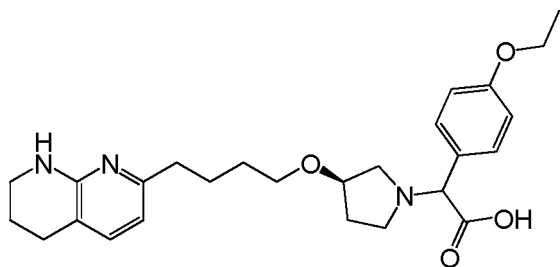
ÁCIDO 2-(2-METOXIFENIL)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 171-E1 E 171-E2)



[0555]Composto 171-E1 LC/MS ESI 438,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,50-7,43 (m, 3H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 3H), 3,33-3,00 (m, 3H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,95 -1,85 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 3H), 1,52-1,24 (m, 6H).

[0556]Composto 171-E2 LC/MS ESI 438,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,43 (m, 3H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 5H), 2,45-2,12 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,68 -1,65 (m, 3H), 1,52-1,24 (m, 6H).

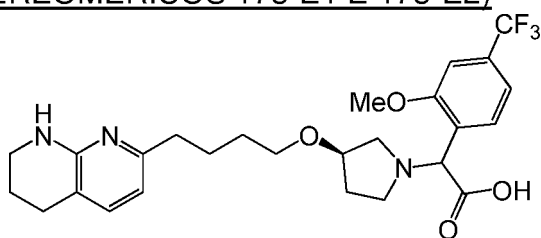
ÁCIDO 2-(4-ETOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 172-E1 E 172-E2)



[0557]Composto 172-E1 LC/MS ESI 454 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 - 3,11 (m, 8H), 2,72 - 2,52 (m, 4H), 2,20-1,55 (m, 8H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,59 min.

[0558]Composto 172-E2 LC/MS ESI 454 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 - 2,95 (m, 8H), 2,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,10-1,45 (m, 8H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,18 min.

ÁCIDO 2-(2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 173-E1 E 173-E2)

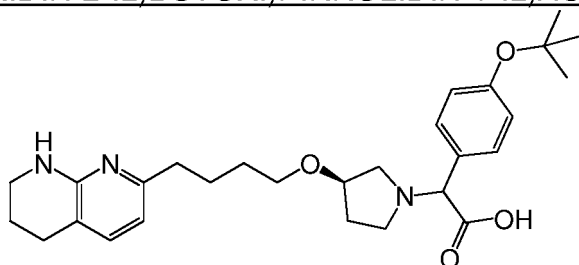


[0559]Composto 173-E1 LC/MS ESI 508 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70 - 3,32 (m, 6H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,13-1,49 (m, 8H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,34

min.

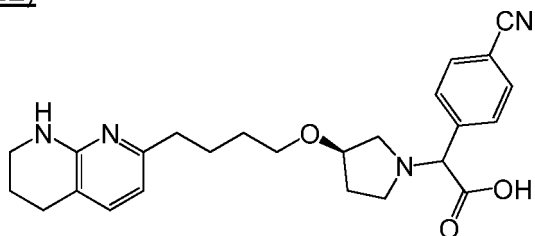
[0560]Composto 173-E2 LC/MS ESI 508 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70 - 3,32 (m, 6H), 3,12 - 3,08 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,13-1,49 (m, 8H). SFC quiral A (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,25 min.

ÁCIDO 2-(4-TERC-BUTOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 174)



[0561]Composto 174 LC/MS ESI 482 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,55-3,32 (m, 6H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,75-2,54 (m, 4H), 2,20-1,58 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).

ÁCIDO 2-(4-CIANOFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 175-E1 E 175-E2)

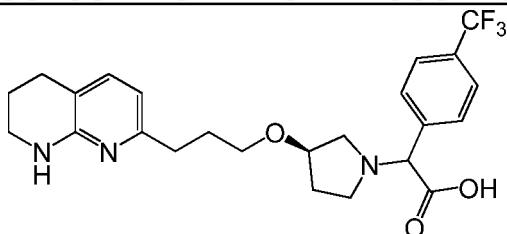


[0562]Composto 175-E1 LC/MS ESI 435 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,77 - 7,71 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,16-

4,11 (m, 1H), 3,51 - 3,29 (m, 5H), 3,20 - 2,97 (m, 3H), 2,75 - 2,59 (m, 4H), 2,22-1,65 (m, 8H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,26 min.

[0563]Composto 175-E2 LC/MS ESI 435 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,77 - 7,71 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,51 - 3,15 (m, 7H), 2,85 - 2,57 (m, 5H), 2,15-1,55 (m, 8H). SFC quiral B (30% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,06 min.

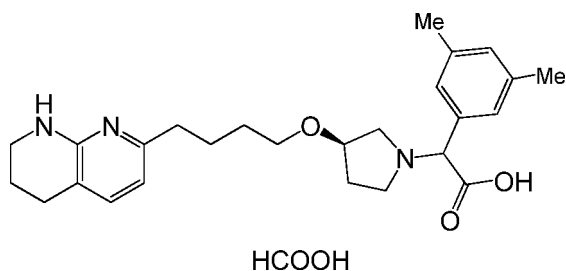
ÁCIDO 2-((R)-3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 176-E1 E 176-E2)



[0564]Composto 176-E1 LC/MS ESI 464 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 4H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,72 - 2,59 (m, 4H), 2,20-1,85 (m, 6H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 0,79 min

[0565]Composto 176-E2 LC/MS ESI 464 (M+H)+ RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,44 - 3,28 (m, 5H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,78 - 2,55 (m, 6H), 2,10-1,85 (m, 6H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 90%, Tr = 2,65 min.

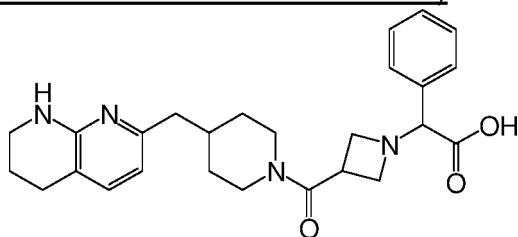
ÁCIDO 2-(3,5-DIMETILFENIL)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEREOMÉRICOS 177-E1 E 177-E2)



[0566]Composto 177-E1 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,52 - 3,24 (m, 9H), 2,80 - 2,69 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 8H), 1,93-1,65 (m, 6H).

[0567]Composto 177-E2 LC/MS ESI 438 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,50 - 3,10 (m, 9H), 2,80 - 2,68 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 8H), 1,93-1,65 (m, 6H).

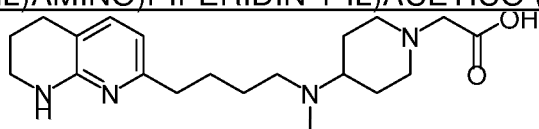
ÁCIDO 2-FENIL-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 178-E1 E 178-E2)



[0568]Composto 178-E1 LC/MS ESI 449,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,86 (M, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,68 (M, 3H), 2,52 - 2,38 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 3H), 1,68 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H) 1,12 (M, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 2,12 min.

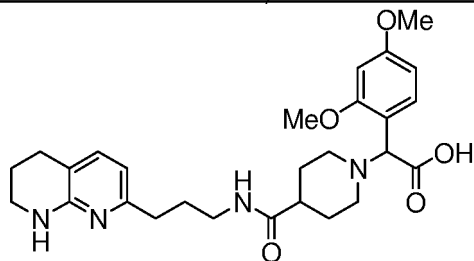
[0569]Composto 178-E2 LC/MS ESI 449,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,86 (M, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,68 (M, 3H), 2,62 - 2,38 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 3H), 1,68 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H) 1,12 (M, 2H). SFC quiral A (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,57 min.

ÁCIDO 2-(4-(METIL(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTIL)AMINO)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 179)



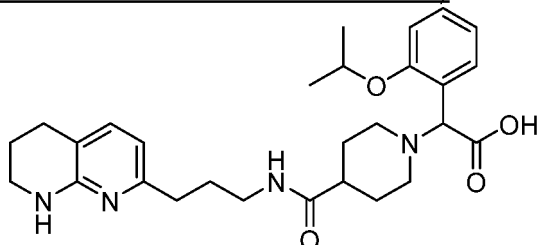
[0570]Composto 179 LC/MS ESI 361 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 6H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,90 (dd, *J* = 11,1, 6,5 Hz, 4H), 1,83 - 1,55 (m, 7H).

ÁCIDO 2-(2,4-DIMETOXIFENIL)-2-(4-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILCARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTO 180)



[0571]Composto 180 LC/MS ESI 497 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,65-6,51 (m, 2H), 6,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,71 (dd, *J* = 18,0, 11,8 Hz, 3H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,00 (dd, *J* = 22,2, 11,0 Hz, 1H), 1,98 - 1,73 (m, 8H).

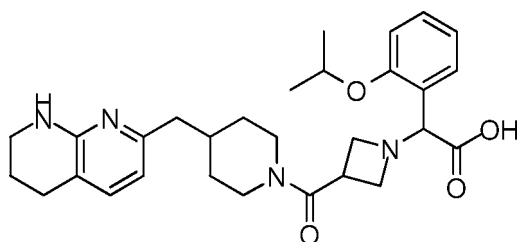
ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-(4-((3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPILO)CARBAMOIL)PIPERIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 181-E1 E 181-E2)



[0572]Composto 181-E1 LC/MS ESI 495 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 18,8, 7,8 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,75 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 1,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). SFC quiral F (45% de MeOH): ee 97%, Tr = 5,83 min.

[0573]Composto 181-E2 LC/MS ESI 495 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 12,4, 5,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 16,5, 7,8 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,76 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 18,3, 12,0 Hz, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 4H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). SFC quiral F (45% de MeOH): ee 94%, Tr = 13,18 min.

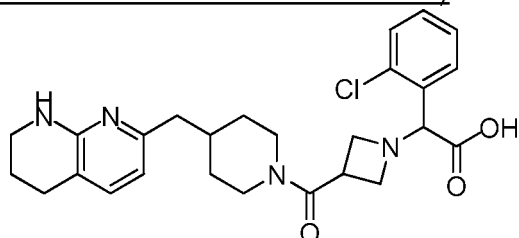
ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 182-E1 E 182-E2)



[0574]Composto 182-E1 LC/MS ESI 507,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,35-6,33 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,78 - 4,52 (m, 1H), 4,75 - 4,40 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 3H), 2,46 - 2,45 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,71 - 1,68 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 6H), 1,14 (s, 2H). HPLC quiral L (EtOH a 70%): ee 100%, Tr = 17,25 min.

[0575]Composto 182-E2 LC/MS ESI 507,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,35-6,33 (m, 1H), 5,14 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,79 - 4,52 (m, 1H), 4,76 - 4,40 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,91 - 3,88 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,79 - 2,60 (m, 3H), 2,46 - 2,45 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,71 - 1,68 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 6H), 1,14 (s, 2H). HPLC quiral L (EtOH a 70%): ee 100%, Tr = 22,66 min.

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 183-E1 E 183-E2)

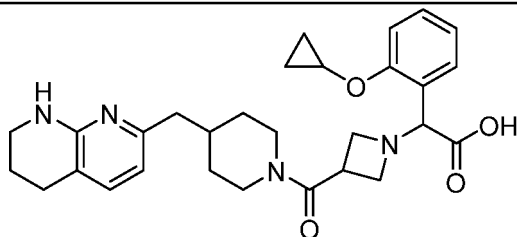


[0576]Composto 183-E1 LC/MS ESI 483,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,63-7,57 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 27,2 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 -

3,73 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,68 - 2,42 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,23 - 1,05 (m, 2H). HPLC quiral K (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 12,44 min.

[0577]Composto 183-E2 LC/MS ESI 483,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 27,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,09 - 3,75 (m, 4H), 3,62 (s, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,68 - 2,42 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,23 - 1,05 (m, 2H). HPLC quiral K (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 22,79 min.

ÁCIDO 2-(2-CICLOPROPOXIFENIL)-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 184-E1 E 184-E2)

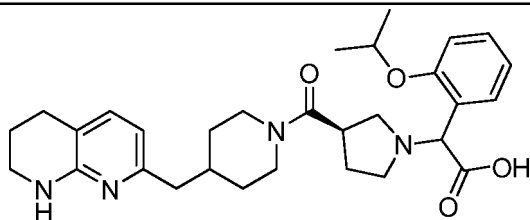


[0578]Composto 184-E1 LC/MS ESI 505 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,41 (d, $J = 13,0$ Hz, 3H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,50 - 3,84 (m, 7H), 3,55 (s, 1H), 3,39 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 18,7, 12,5$ Hz, 3H), 2,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,04 - 0,75 (m, 4H). Quiral H (45% de MeOH): ee 100%, Tr = 17,33 min.

[0579]Composto 184-E2 LC/MS ESI 505 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,41 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,49 - 3,82 (m, 7H), 3,57 (s, 1H), 3,39 (dd, $J = 11,2, 5,5$ Hz, 2H),

3,00 (s, 1H), 2,70 (dd, $J = 19,2, 13,0$ Hz, 3H), 2,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 0,99-0,74 (m, 4H). Quiral H (45% de MeOH): ee 99%, Tr = 22,42 min.

ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEROMÉRICOS 185-E1 E 185-E2)

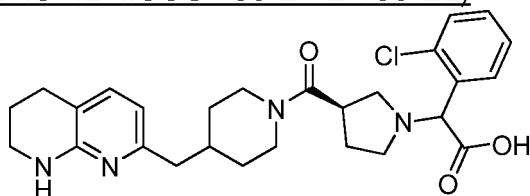


[0580]Composto 185-E1 LC/MS ESI 521,2 ($M+H$)⁺. RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,35 (dd, $J = 7,3, 3,1$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (t, $J = 23,5$ Hz, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,50 - 2,31 (m, 3H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 6H), 1,25 - 1,07 (m, 2H). HPLC quiral K (70% de EtOH): ee 100%, Tr = 13,9 min

[0581]Composto 185-E2 LC/MS ESI 521,2 ($M+H$)⁺. RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 7,3, 3,8$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 4H), 3,19 (s, 1H), 3,08 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 6H), 1,26 - 1,08 (m, 2H). HPLC quiral K (EtOH a 70%): ee 100%, Tr = 25,5 min

ÁCIDO 2-(2-CLOROFENIL)-2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-

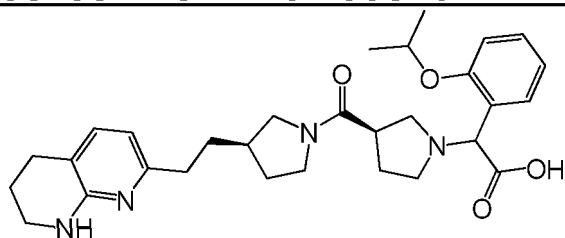
IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL) ACÉTICO (COMPOSTOS
DIASTEROMÉRICOS 186-E1 E 186-E2)



[0582]Composto 186-E1 LC/MS ESI 497,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 3,15 - 2,88 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,13 min.

[0583]Composto 186-E2 LC/MS ESI 497,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 3H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,26 - 1,09 (m 2H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 86%, Tr = 2,44 min.

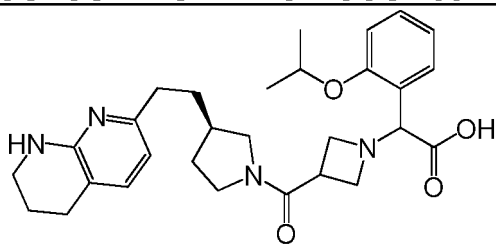
ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-((R)-3-((R)-3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTRIDIN-2-IL)ETIL)PIRROLIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 187-E1 E 187-E2)



[0584]Composto 187-E1 LC/MS ESI 521,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 3,88 - 3,59 (m, 3H), 3,55 - 3,37 (m, 4H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,40 (td, J = 15,8, 8,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,06 (m, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (dd, J = 10,7, 6,0 Hz, 6H). SFC quiral F (EtOH a 40%): ee 95%, Tr = 7,8 min.

[0585]Composto 187-E2 LC/MS ESI 521,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,68 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 3H), 3,46 - 3,29 (m, 5H), 3,21 - 2,86 (m, 2H), 2,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,23 - 1,98 (m, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 14,9, 7,3 Hz, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 12,9, 6,0 Hz, 6H). SFC quiral F (EtOH a 40%): ee 100%, Tr = 9,6 min.

ÁCIDO 2-(2-ISOPROPOXIFENIL)-2-(3-((R)-3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTRIDIN-2-IL)ETIL)PIRROLIDINA-1-CARBONIL)AZETIDINA-1-IL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 188-E1 E 188-E2)

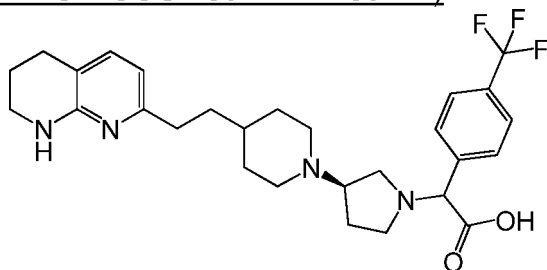


[0586]Composto 188-E1 LC/MS ESI 507,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,33 (dd, J = 16,8, 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,69 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,06 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 3,31 (dt, J =

12,8, 4,8 Hz, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 2,18 - 1,99 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 1,40 - 1,34 (m, 6H). SFC quiral F (EtOH a 40%): ee 100%, Tr = 9,14 min.

[0587]Composto 188-E2 LC/MS ESI 507,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,33 (dd, $J = 14,6, 7,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 1H), 4,39 - 4,07 (m, 3H), 3,90 - 3,43 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,11 (d, $J = 39,5$ Hz, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 38,0$ Hz, 1H), 1,37 (dd, $J = 16,7, 6,0$ Hz, 6H). SFC quiral F (EtOH a 40%): ee 96%, Tr = 11,57 min.

ÁCIDO 2-((R)-3-(4-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTRIDIN-2-IL)ETIL)PIPERIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 189-E1 E 189-E2)

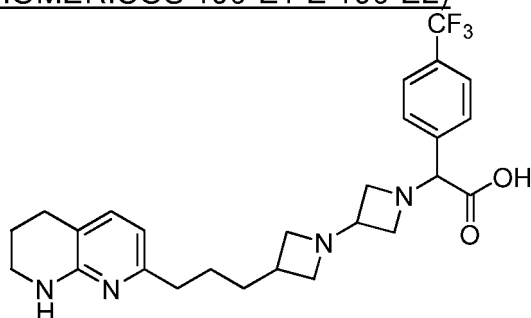


[0588]Composto 189-E1 LC/MS ESI 517,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 15,8, 9,5$ Hz, 6H), 2,54 - 2,39 (m, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,80 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 2H), 1,46 (m, $J = 92,1$ Hz, 5H). SFC quiral F (45% de EtOH): ee 100%, Tr = 9,14 min.

[0589]Composto 189-E2 LC/MS ESI 517,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,64

(dd, $J = 19,8, 13,7$ Hz, 6H), 2,50 - 2,40 (m, 3H), 2,14 (dd, $J = 13,5, 4,9$ Hz, 1H), 1,96 (dd, $J = 23,8, 16,9$ Hz, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,55 (dd, $J = 14,9, 6,8$ Hz, 2H), 1,37 (dd, $J = 41,3, 26,8$ Hz, 3H). SFC quiral F (45% de EtOH): ee 100%, Tr = 9,14 min.

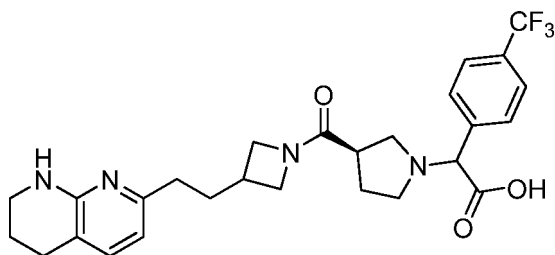
ÁCIDO 2-(3-(3-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PROPIL)-1,3'-
BLAZETIDIN-1'-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS
ENANTIOMÉRICOS 190-E1 E 190-E2)



[0590]Composto 190-E1 LC/MS ESI 489,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 4H), 7,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,70 - 3,48 (m, 4H), 3,39 (dd, $J = 12,3, 6,7$ Hz, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 4H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 0,73 min.

[0591]Composto 190-E2 LC/MS ESI 489,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,66 (s, 4H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,67 (d, $J = 45,8$ Hz, 4H), 3,53 - 3,37 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,53 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,61 (s, 4H). SFC quiral B (40% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,85 min.

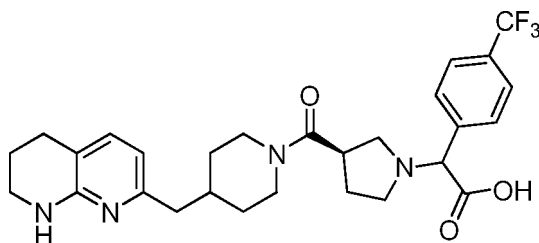
ÁCIDO 2-((R)-3-(3-(2-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-
IL)ETIL)AZETIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 191-E1 E 191-
E2)



[0592]Composto 191-E1 LC/MS ESI 517,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,76-7,71 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 31,7 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 3H), 3,17 (d, *J* = 19,1 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 41,3 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,96-1,90 (m, 4H). HPLC Quiral *J* (30% EtOH): ee 100%, Tr = 13,53 min.

[0593]Composto 191-E2 LC/MS ESI 517,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,79-7,72 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 31,7 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 3H), 3,18 (d, *J* = 19,1 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 41,3 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,97-1,90 (m, 4H). HPLC quiral *J* (30% de EtOH): ee 100%, Tr = 24,12 min.

ÁCIDO 2-((R)-3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 192-E1 E 192-E2)

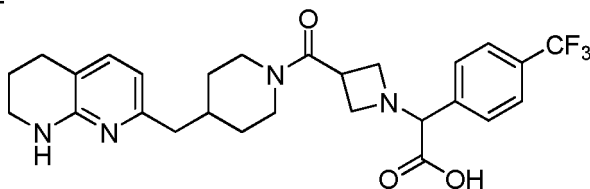


[0594]Composto 192-E1 LC/MS ESI 531,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD)

δ 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,2, 7,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 3H), 2,57 (dd, J = 23,6, 12,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 4H), 2,15 - 2,01 (m, 3H), 1,89 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,27 min.

[0595]Composto 192-E2 LC/MS ESI 531,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,04 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 3H), 3,19 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,68 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 4,19 min.

ÁCIDO 2-(3-(4-((5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)METIL)PIPERIDINA-1-CARBONIL)AZETIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 193-E1 E 193-E2)

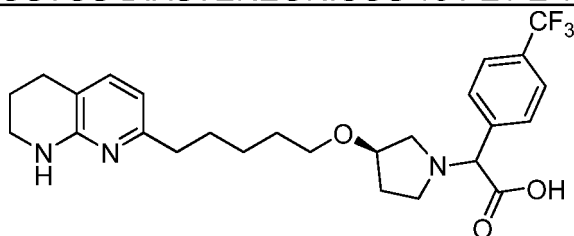


[0596]Composto 193-E1 LC/MS ESI 517,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (dd, J = 20,3, 8,1 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,49 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,91 (d, J = 67,7 Hz, 4H), 3,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,00 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,69 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 11,3 Hz, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 0,93 min

[0597]Composto 193-E2 LC/MS ESI 517,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD)

δ 7,72 (dd, $J = 19,2, 8,2$ Hz, 4H), 7,26 (s, 1H), 6,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,61 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,00 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,17 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H). SFC quiral B (35% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,78 min

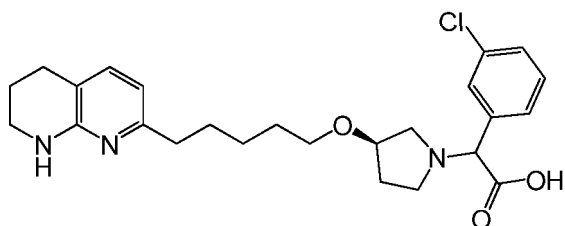
ÁCIDO 2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIOXI)PIRROLIDIN-1-IL)-2-(4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ACÉTICO
(COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 194-E1 E 194-E2)



[0598]Composto 194-E1 LC/MS ESI 492,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,81-7,69 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 5H), 3,21 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,56 (m, 4H), 1,54 - 1,39 (m, 2H).

[0599]Composto 194-E2 LC/MS ESI 492,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,81-7,70 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 5H), 2,90 (s, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 5H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,84 - 1,62 (m, 3H), 1,60 - 1,41 (m, 3H).

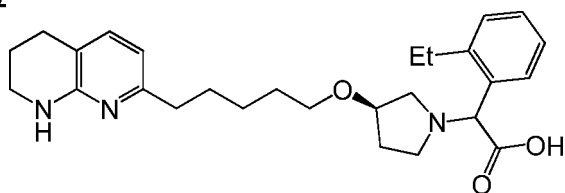
ÁCIDO 2-(3-CLOROFENIL-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIDIDIN-2-IL)PENTIOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 195-E1 E 195-E2)



[0600]Composto 195-E1 LC/MS ESI 458,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,32 (ddd, *J* = 29,1, 13,4, 8,3 Hz, 5H), 3,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,61 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 12,0, 8,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 4H), 1,39 - 1,28 (m, 2H).

[0601]Composto 195-E2 LC/MS ESI 458,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 5,3, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 5H), 2,76 (d, *J* = 65,3 Hz, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,77 (dd, *J* = 11,4, 6,1 Hz, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,49-1,29 (m, 3H).

ÁCIDO 2-(2-ETILFENIL-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIDIDIN-2-IL)PENTILOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 196-E1 E 196-E2)

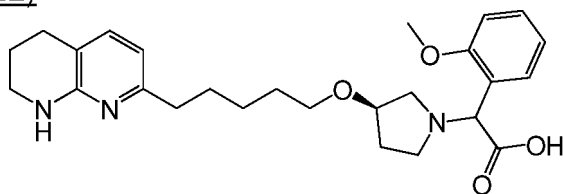


[0602]Composto 196-E1 LC/MS ESI 452.2.1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,76 (ddd, *J* = 14,9, 7,4, 2,9 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,78 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 2H), 1,60 -

1,32 (m, 7H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

[0603]Composto 196-E2 LC/MS ESI 452.2.1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,43 - 3,26 (m, 5H), 3,15 - 3,00 (m, 3H), 2,79 (ddt, $J = 22,1, 14,7, 7,3$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 4H), 1,35 (dd, $J = 14,7, 8,2$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

ÁCIDO 2-(2-METOXIFENIL)-2-((R)-3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTRIDIN-2-IL)PENTILOXI)PIRROLIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 197-E1 E 197-E2)

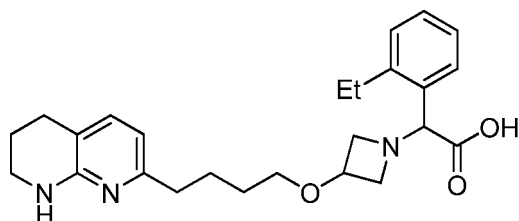


[0604]Composto 197-E1 LC/MS ESI 454.2.1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,4, 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 13,5, 7,7$ Hz, 2H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 3,54 - 3,28 (m, 5H), 3,17 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 11,5, 8,1, 3,5$ Hz, 1H), 2,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,45 (dd, $J = 8,2, 6,3$ Hz, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,58 (ddd, $J = 14,0, 12,9, 7,5$ Hz, 4H), 1,39 - 1,30 (m 2H). SFC quiral F (45% de EtOH): ee 100%, Tr = 2,41 min.

[0605]Composto 197-E2 LC/MS ESI 454.2.1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,80 (d, $J = 10,1$ Hz, 3H), 3,48 - 3,26 (m, 6H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 4H), 1,40 -

1,28 (m, 2H). SFC quiral F (45% de EtOH): ee 99%, Tr = 3,8 min.

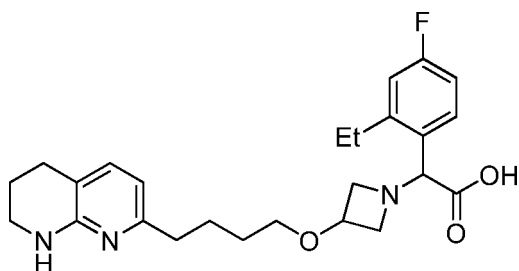
ÁCIDO 2-(2-ETILFENIL)-2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 198-E1 E 198-E2)



[0606]Composto 198-E1 LC/MS ESI 424,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,3, 5,5 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,46–3,40 (m, 4H), 2,97–2,92 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). HPLC quiral K (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 5,40 min.

[0607]Composto 198-E2 LC/MS ESI 424,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,45–3,40 (m, 4H), 2,96–2,90 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). HPLC quiral K (50% de EtOH): ee 100%, Tr = 7,56 min.

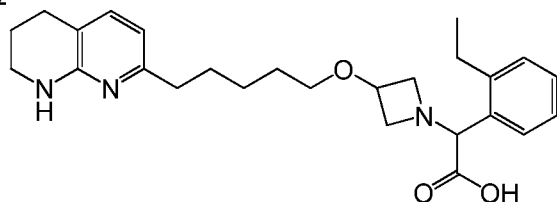
ÁCIDO 2-(2-ETIL-4-FLUOROFENIL)-2-(3-(4-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)BUTOXI)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 199-E1 E 199-E2)



[0608]Composto 199-E1 LC/MS ESI 442,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,47 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,45–3,40 (m, 4H), 2,95–2,90 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H). SFC quiral B (20% de MeOH): ee 100%, Tr = 1,96 min

[0609]Composto 199-E2 LC/MS ESI 442,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 6,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,45–3,42 (m, 4H), 2,98–2,90 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H). SFC quiral B (20% de MeOH): ee 100%, Tr = 3,19 min.

ÁCIDO 2-(2-ETILFENIL)-2-(3-(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTRIDIN-2-IL)PENTILOXI)AZETIDIN-1-IL)ACÉTICO (COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS 200-E1 E 200-E2)

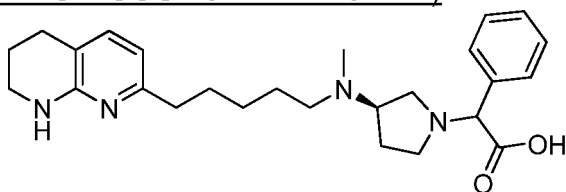


[0610]Composto 200-E1 LC/MS ESI 438,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,60 (s,

1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 4H), 1,37 - 1,32 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC quiral F (60% MeOH): ee 100%, Tr = 2,96 min.

[0611]Composto 200-E2 LC/MS ESI 438,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 11,2, 5,7$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 4H), 2,84 (dq, $J = 22,2, 7,4$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 4H), 1,33 (dd, $J = 15,4, 8,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). SFC quiral F (60% de MeOH): ee 98%, Tr = 4,89 min.

ÁCIDO 2-((R)-3-(METIL(5-(5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)PENTIL)AMINO)PIRROLIDIN-1-IL)-2-FENILACÉTICO (COMPOSTOS DIASTEREÓRICOS 201-E1 E 201-E2)



[0612]Composto 201-E1 LC/MS ESI 437,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,71 (dd, $J = 16,2, 10,0$ Hz, 3H), 2,62 - 2,49 (m, 6H), 2,16 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,5, 5,9$ Hz, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 4H), 1,38 (dt, $J = 14,2, 7,3$ Hz, 2H).

[0613]Composto 201-E2 LC/MS ESI 437,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,79 (s, 4H),

2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (dd, $J = 13,3, 7,7$ Hz, 1H), 1,96-1,85 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,41 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H).

EXEMPLO 34: ENSAIOS DE POLARIZAÇÃO DE FLUORESCÊNCIA DE COMPOSTOS PARA LIGAÇÃO DE AVB6

[0614]Os ensaios de polarização de fluorescência (FP) foram utilizados para medir a atividade do composto através da competição de ligação com o peptídeo GRGDLGRL marcado com fluoresceína. No ensaio, integrina $\alpha\beta 6$ a 10 nM foi incubada com o composto de teste em cloreto de manganês a 2 mM, cloreto de cálcio a 0,1 mM, tampão HEPES a 20 mM com pH 7,3, cloreto de sódio a 150 mM, 0,01% de Triton X-100, 2% de DMSO e o peptídeo 3 nM marcado com fluoresceína. Os ensaios foram realizados em placas de 384 cavidades. Para ambas as versões de ensaio, a proteína integrina foi pré-incubada com os compostos de teste durante 15 minutos a 22 °C antes da adição do peptídeo marcado com fluoresceína. Após a adição do peptídeo marcado com fluoresceína, o ensaio foi incubado a 22 °C durante 1 hora, e a polarização da fluorescência foi medida. Os valores de IC_{50} foram determinados por regressão não linear, curva de 4 parâmetros de encaixe (Figura 1).

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

[0615]Todas as patentes dos EUA e publicações de pedidos de patentes dos EUA citadas no presente documento são incorporadas ao mesmo a título de referência.

EQUIVALENTES

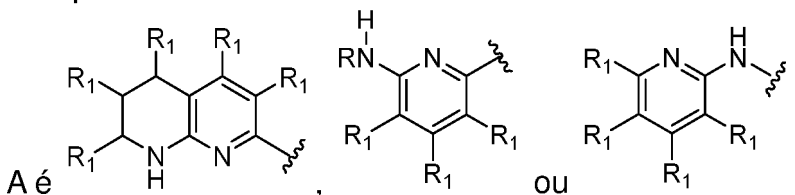
[0616]Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar, usando não mais que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descritas no presente documento. Tais equivalentes devem ser abrangidos pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

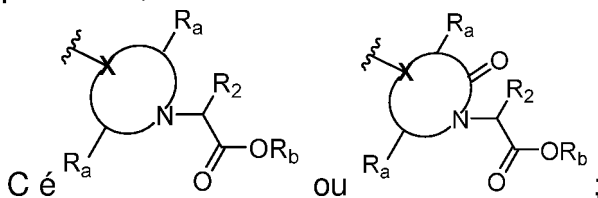
1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula (I):

A-B-C(I)

em que:



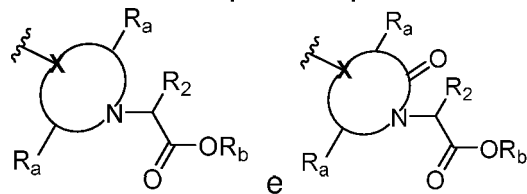
B é alquilenos, -alquilenos-(O); -alquilenos-N(R)C(O)-, -alquilenos-(heterociclil)-C(O)-, -alquilenos-C(O)N(R)-, -alquilenos-C(O)-, -alquilenos-N(R)-, -alquilenos-N(R)C(O)N(R)-, -alquilenos-N(R)SO₂-, -alquilenos-(aril)-, -alquilenos-(heterociclil)-, -alquilenos-(heterociclil)-alquilenos-, -aril-alquilenos-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-, -(heterociclil)-alquilenos-, -heterociclil-alquilenos-N(R)C(O)-; -heterociclil-C(O)N(R)-, -O-heterociclil-; -alquilenos-O-; -heterociclil-C(O)-; cicloalquilenos; ou clicloalquilenos-O-;



R é H, alquila ou arila;

R₁ é independentemente H, alquila, halogeneto, alcóxi, CF₃, OH, alquilenos-OH, NO₂, -N(H)R ou NH₂;

R₂ é H, alquila, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, cicloalquila, -alquilenos-alcóxi, alquilenos-arila ou heterocicloalquila;



membros não substituído ou substituído por uma ou mais ocorrências de R_1 ;

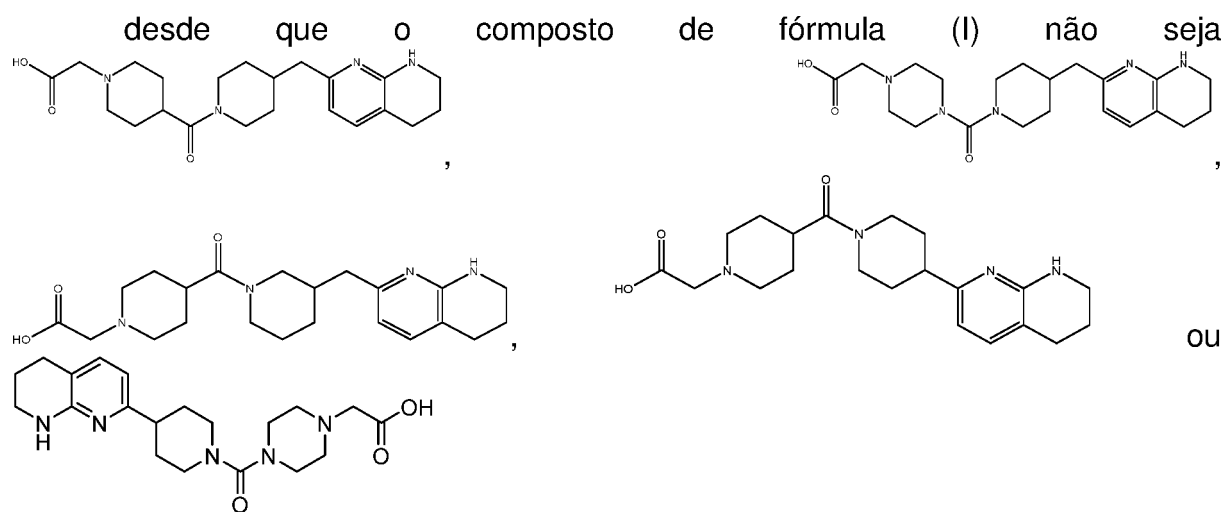
X é $C(R_c)$ ou N;

ambas as ocorrências de R_a são H ou em conjunto formam uma ligação ou uma ponte (C_1-C_4) alquilenos;

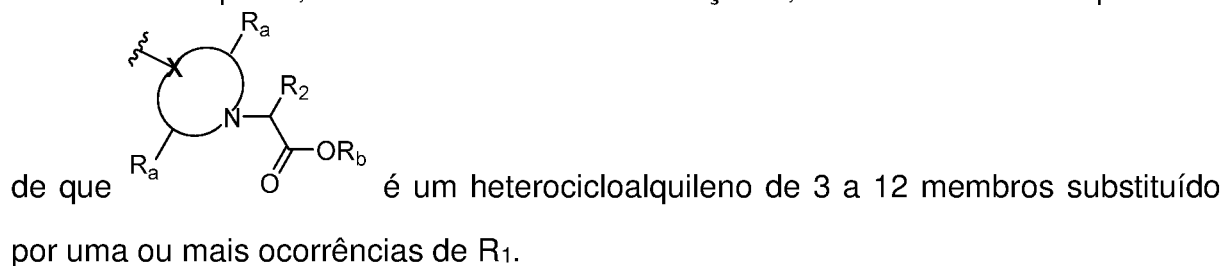
R_b é H ou (C_1-C_6) alquila; e

R_c é H, alquila, arila, OH ou halogeneto;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;



2.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato



3.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato



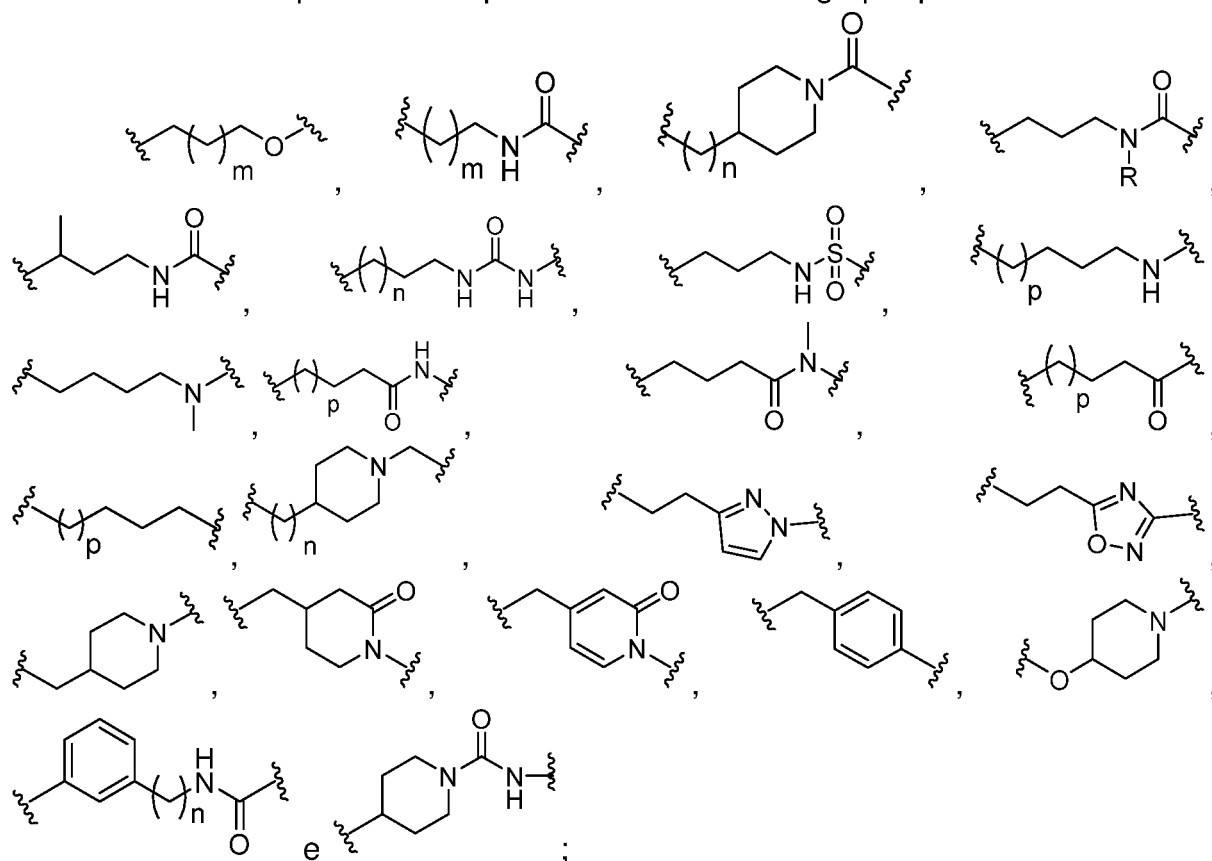
membros.

4.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos uma ocorrência de R_1 é uma alquila, halogeneto, OMe, OH, alquilen-OH ou NH_2 .

5.Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é alquila ou halogeneto.

6.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que todas as ocorrências de R_1 são H.

7.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é selecionado do grupo que consiste em:



R é Me ou Ph;

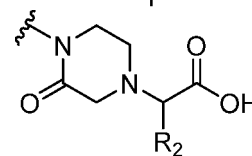
m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0 ou 1; e

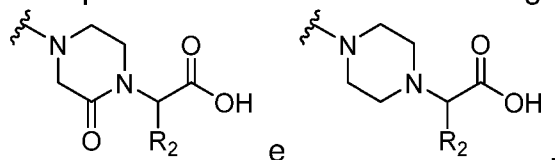
p é 0, 1 ou 2.

8.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é N.

9.Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato

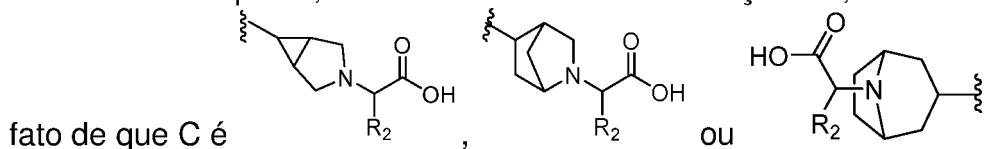


de que C é selecionado do grupo que consiste em:

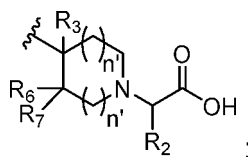


10.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é C(R_c).

11.Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo



12.Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:



C representa ;

R_3 , R_6 e R_7 são, independentemente, H, halogeneto, CF_3 , alquila, alquilenalcóxi, arila, hidroxila ou alcóxi; e

n' é independentemente 0, 1 ou 2.

13.Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos uma ocorrência de n' é 0.

14.Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos uma ocorrência de n' é 1.

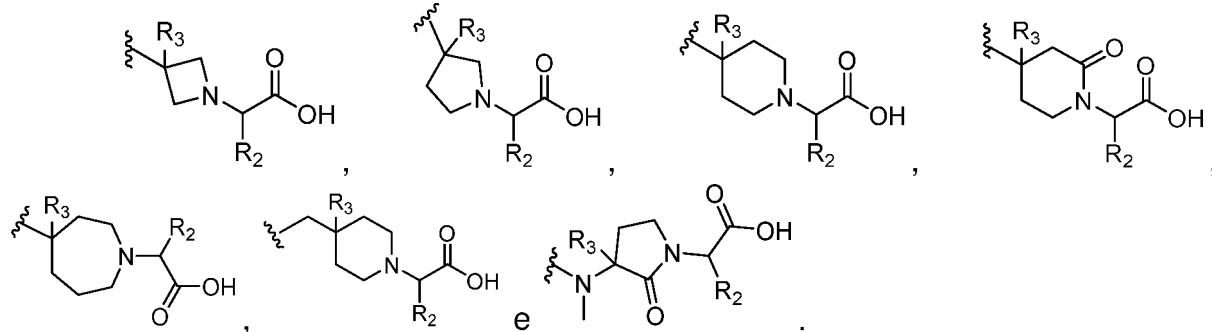
15.Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos uma ocorrência de n' é 2.

16.Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma ocorrência de n' é 0 e uma ocorrência de n' é 1.

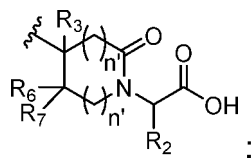
17.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é H, halogeneto, Me, OMe ou Ph.

18.Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é H; e R_7 é H ou CH_2OH .

19.Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que C é selecionado do grupo que consiste em:



20.Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

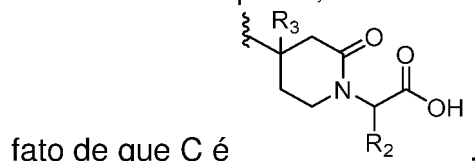


C representa

R_3 , R_6 e R_7 são, independentemente, H, halogeneto, CF_3 , alquila, alquilenolcói, arila, hidroxila ou alcói; e

n' é independentemente 0, 1 ou 2.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo



22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é H, (C₁-C₄)alquila, ciclopropila, CH₂OMe, fenila, -CH₂Ph, piridinila ou indolila.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é H.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é Me.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é fenila não substituída.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é fenila substituída.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila substituída é substituída por um ou mais ocorrências independentes de alcóxi, OH, halogeneto, -N(H)C(O)alquila, -C(O)NH₂ ou -C(O)alquila.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a fenila substituída é substituída por pelo menos um halogeneto.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o halogeneto é Cl.

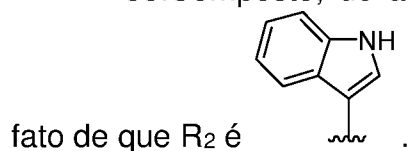
30. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é piridinila não substituída.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo

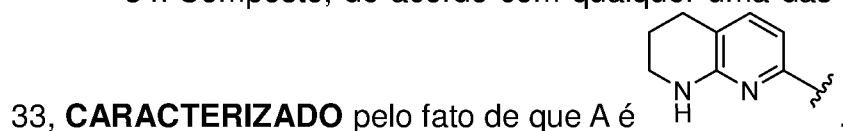
fato de que R₂ é piridinila substituída.

32.Composto, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a piridinila substituída é substituída por NH₂ ou OH.

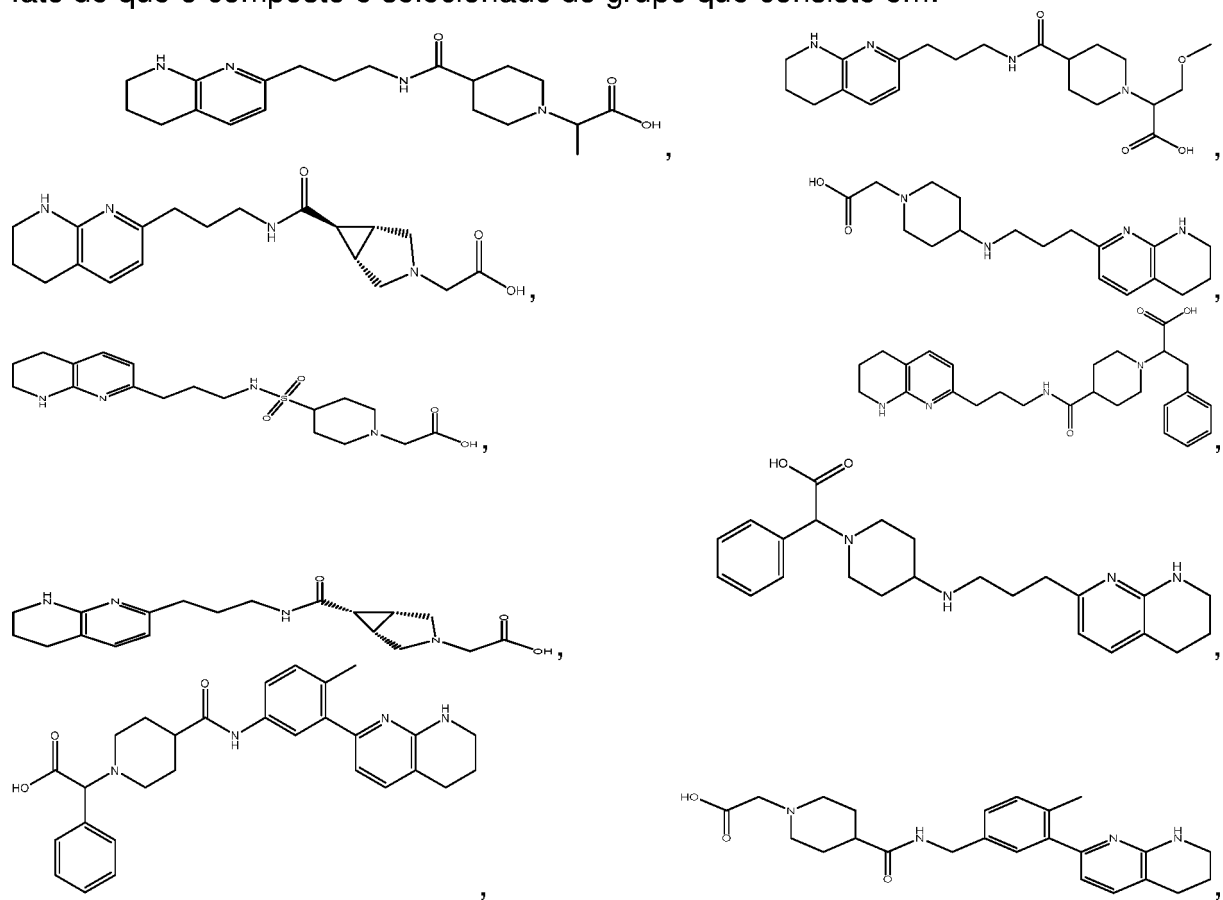
33.Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo

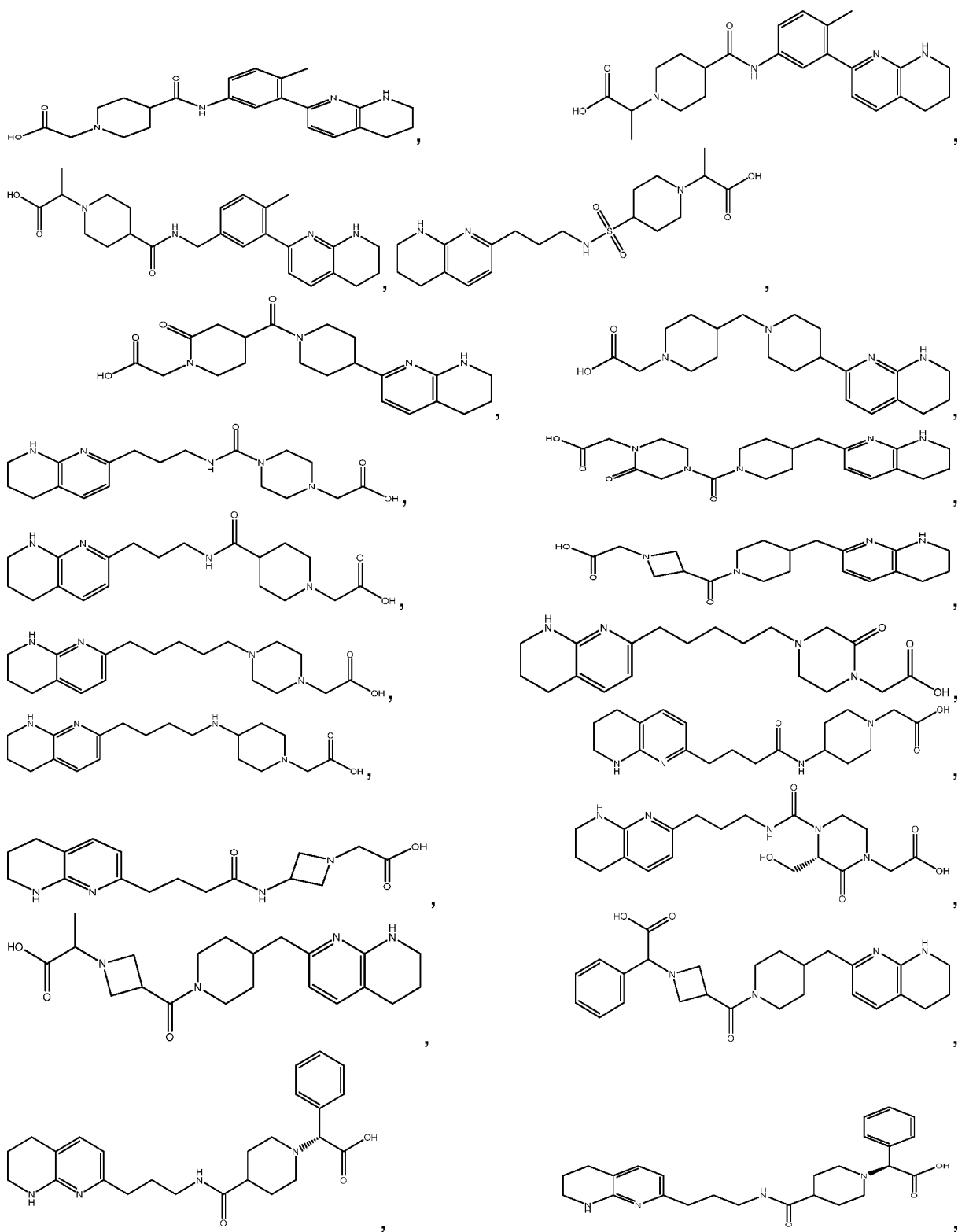


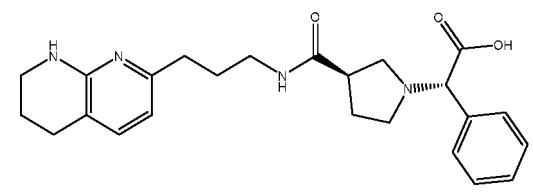
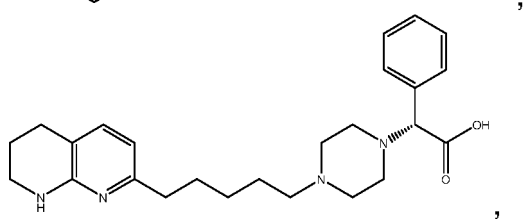
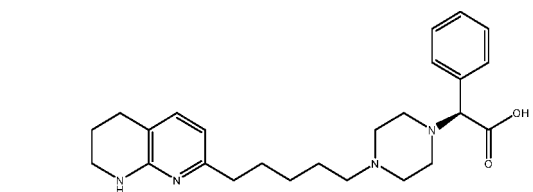
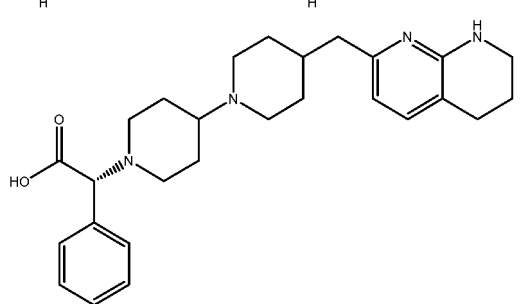
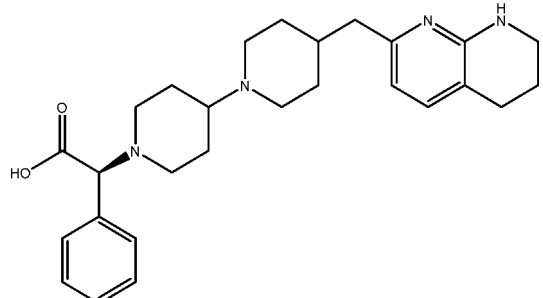
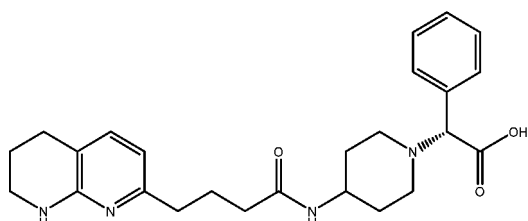
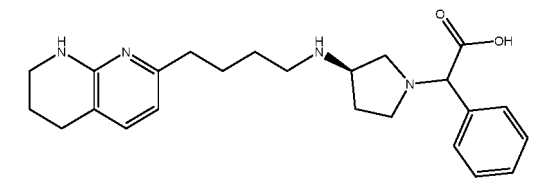
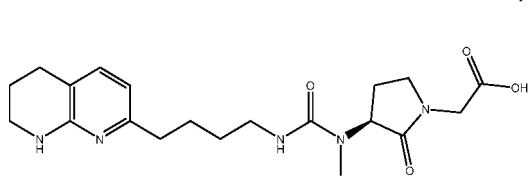
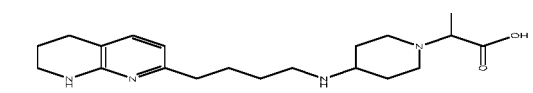
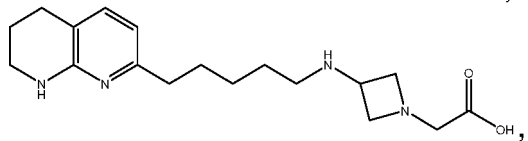
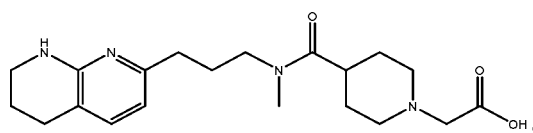
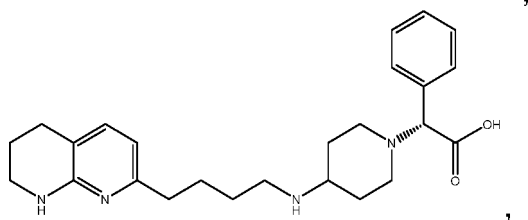
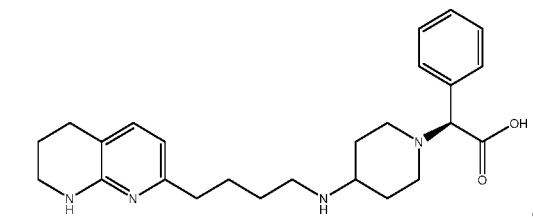
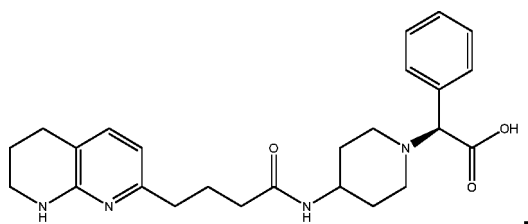
34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 6 a

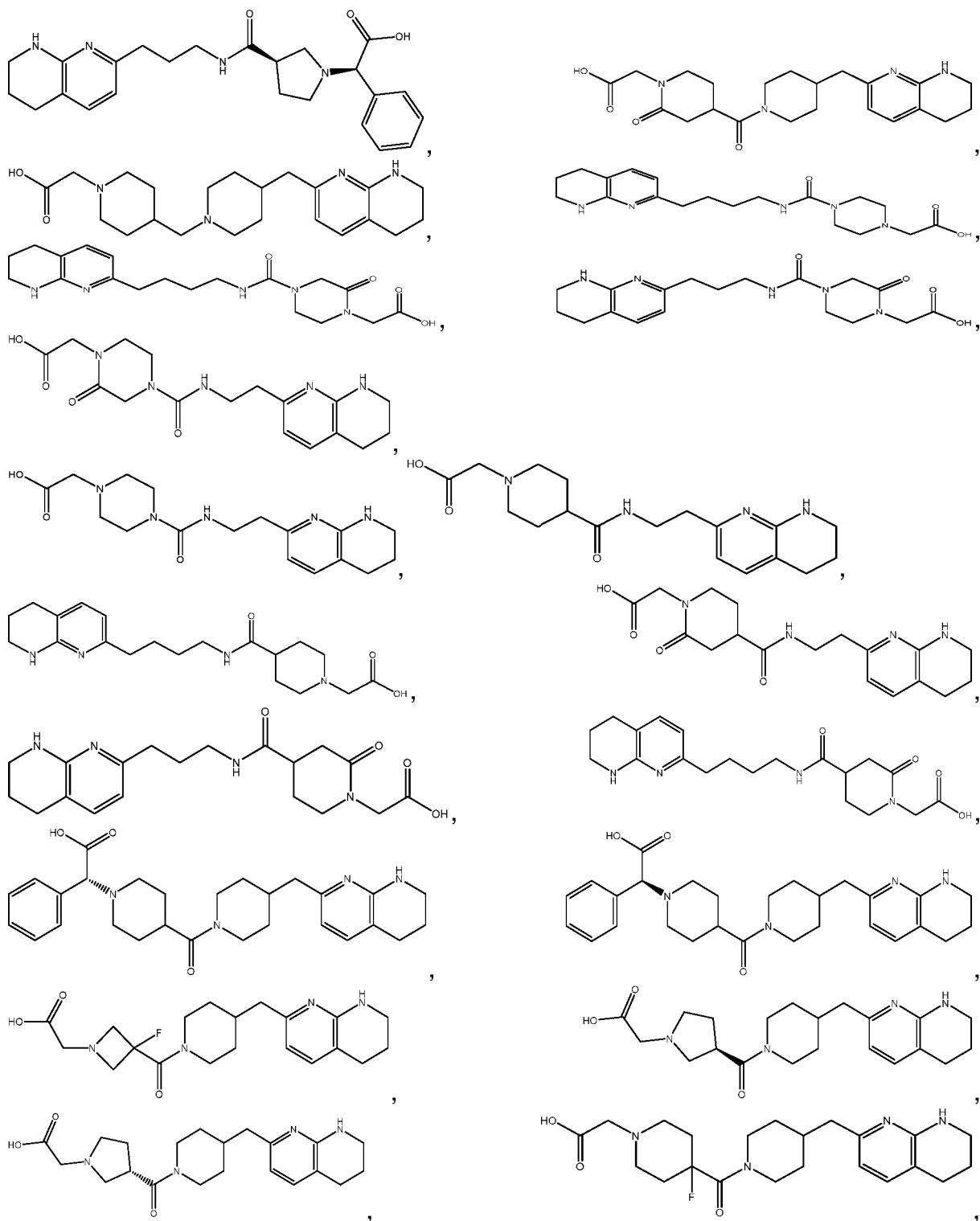


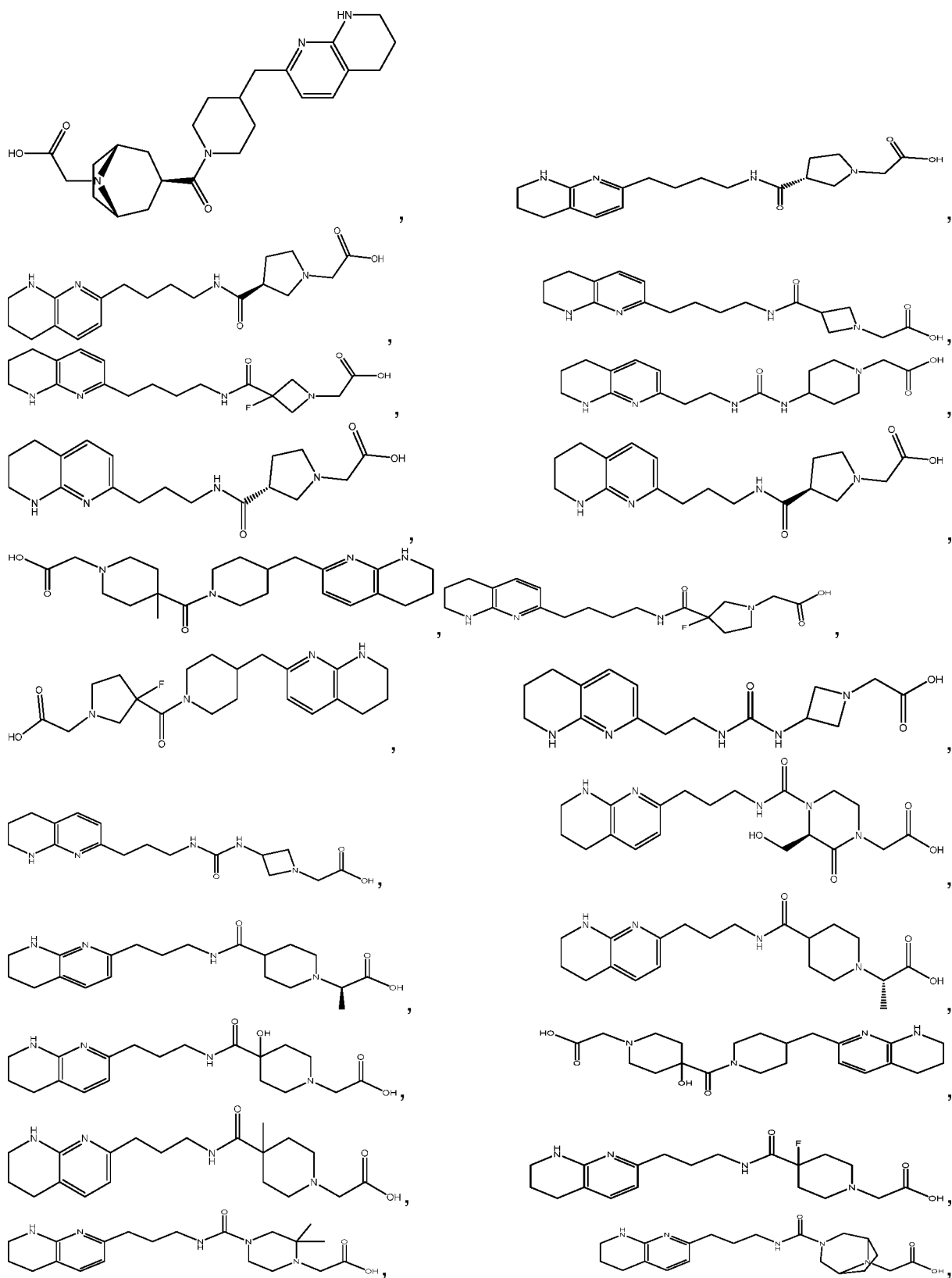
35.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

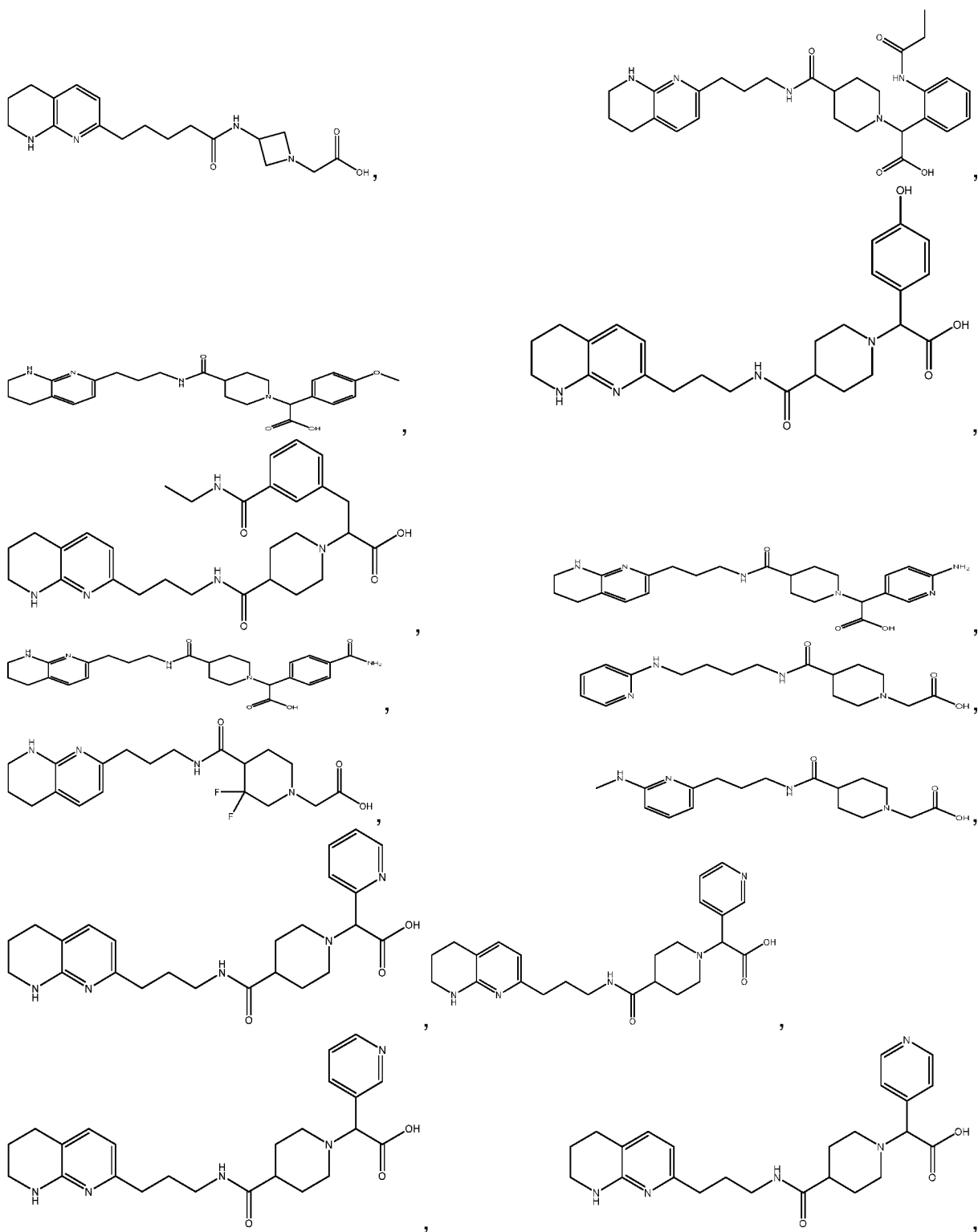


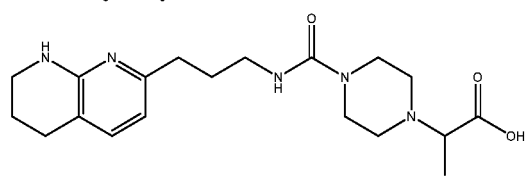
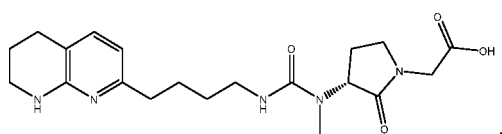
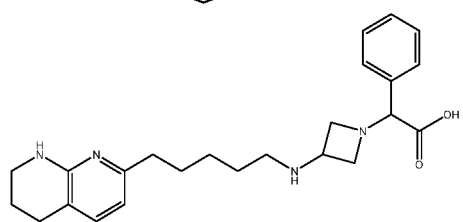
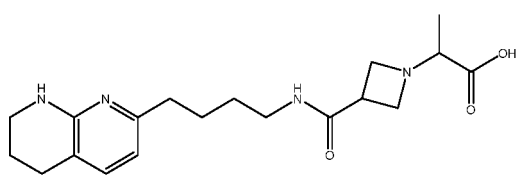
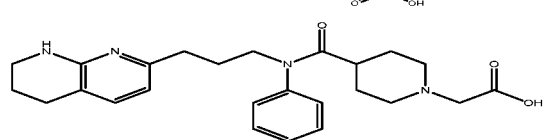
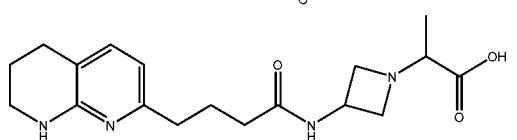
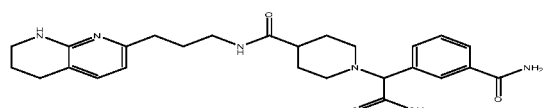
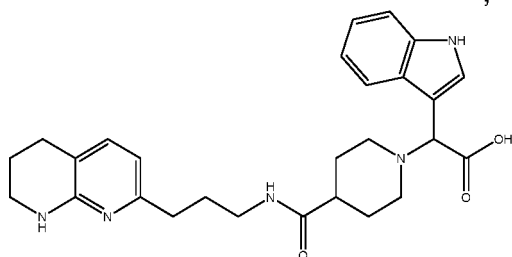
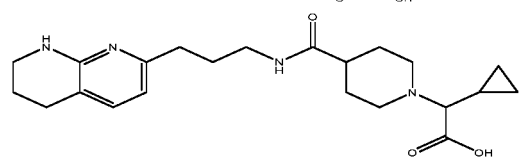
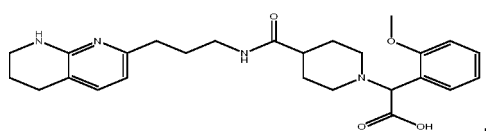
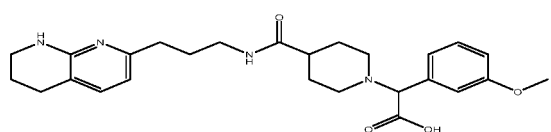
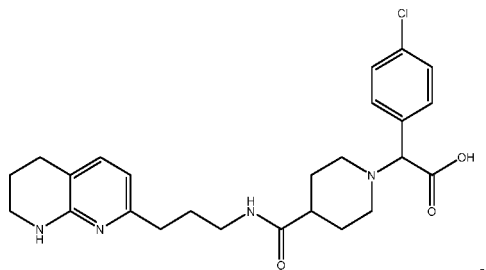
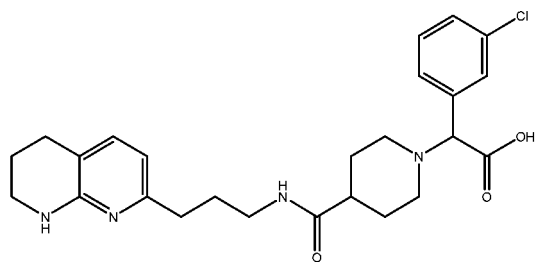
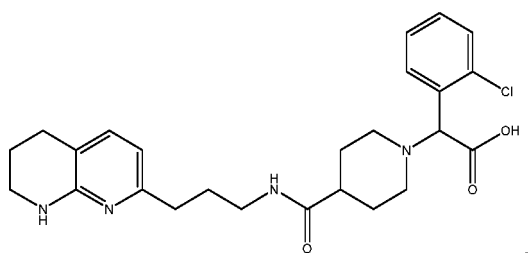


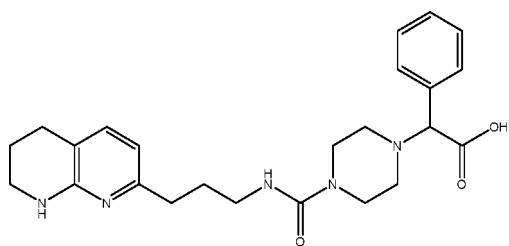




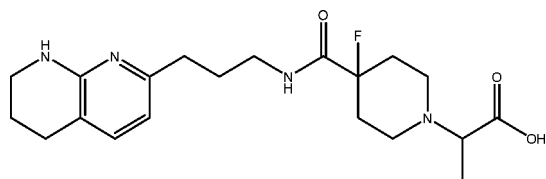




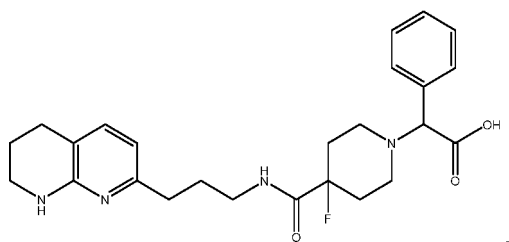




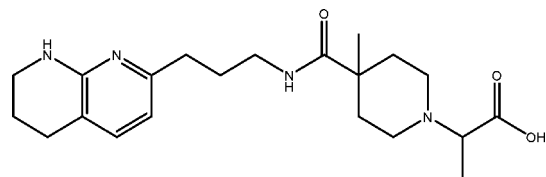
,



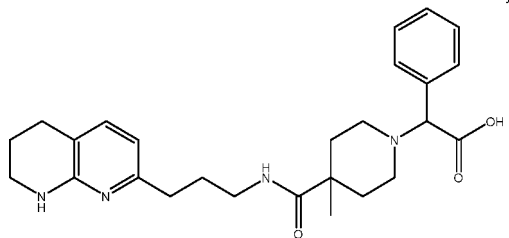
,



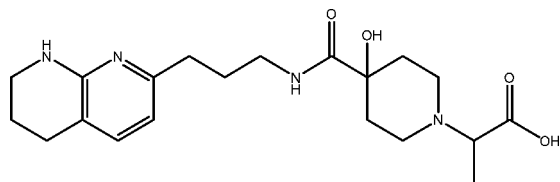
,



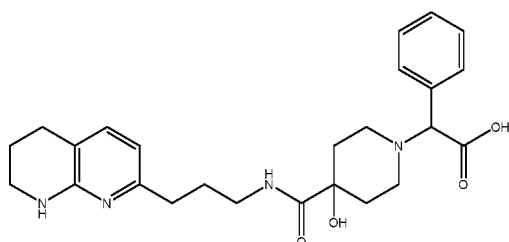
,



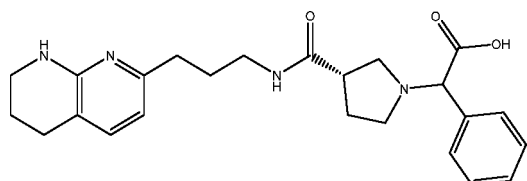
,



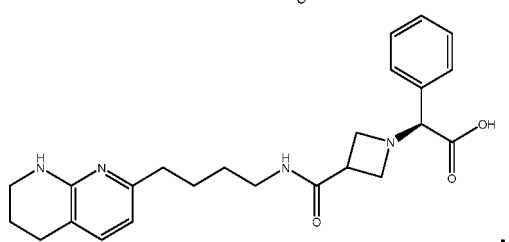
,



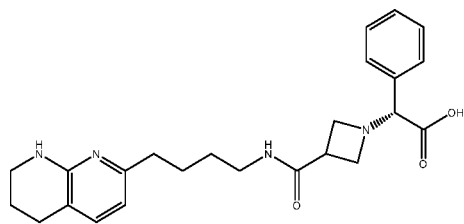
,



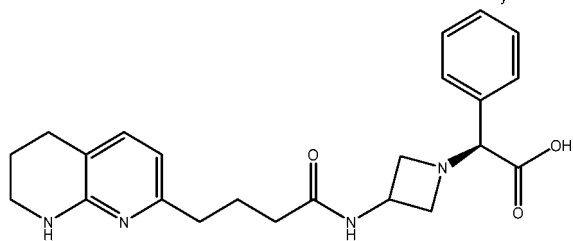
,



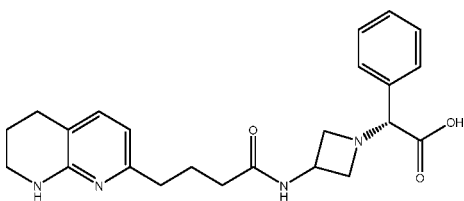
,



,

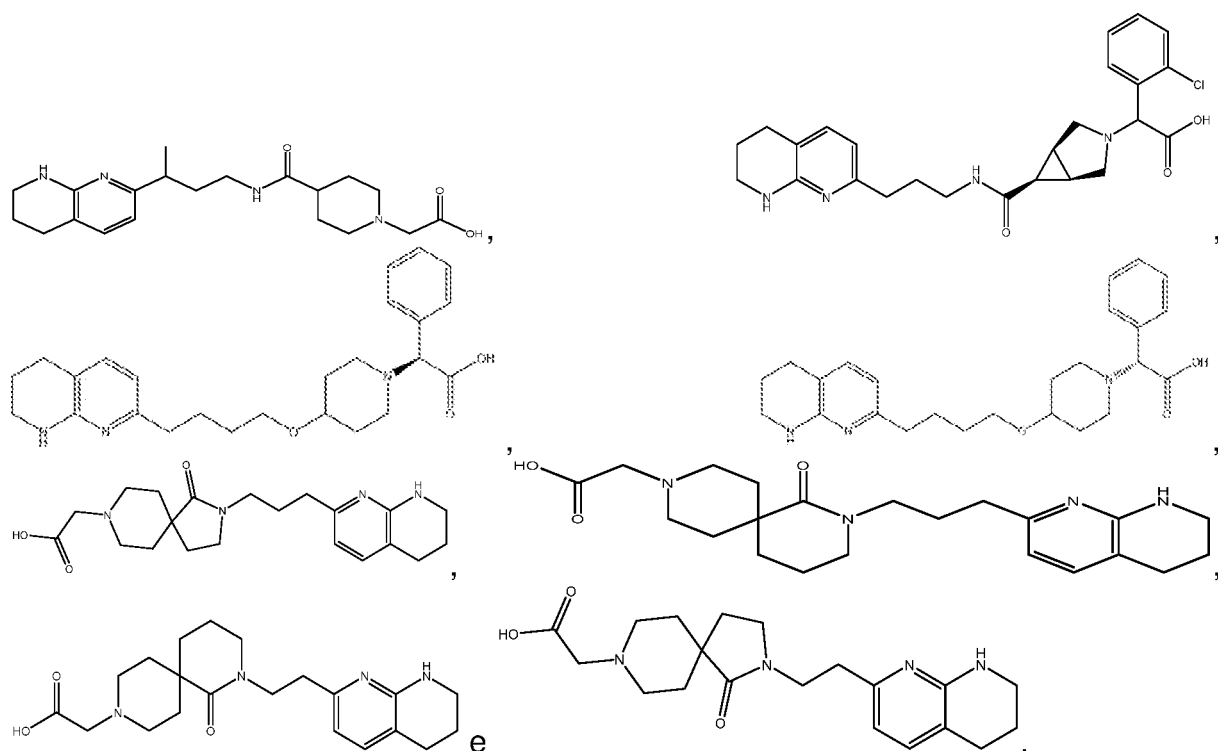


,

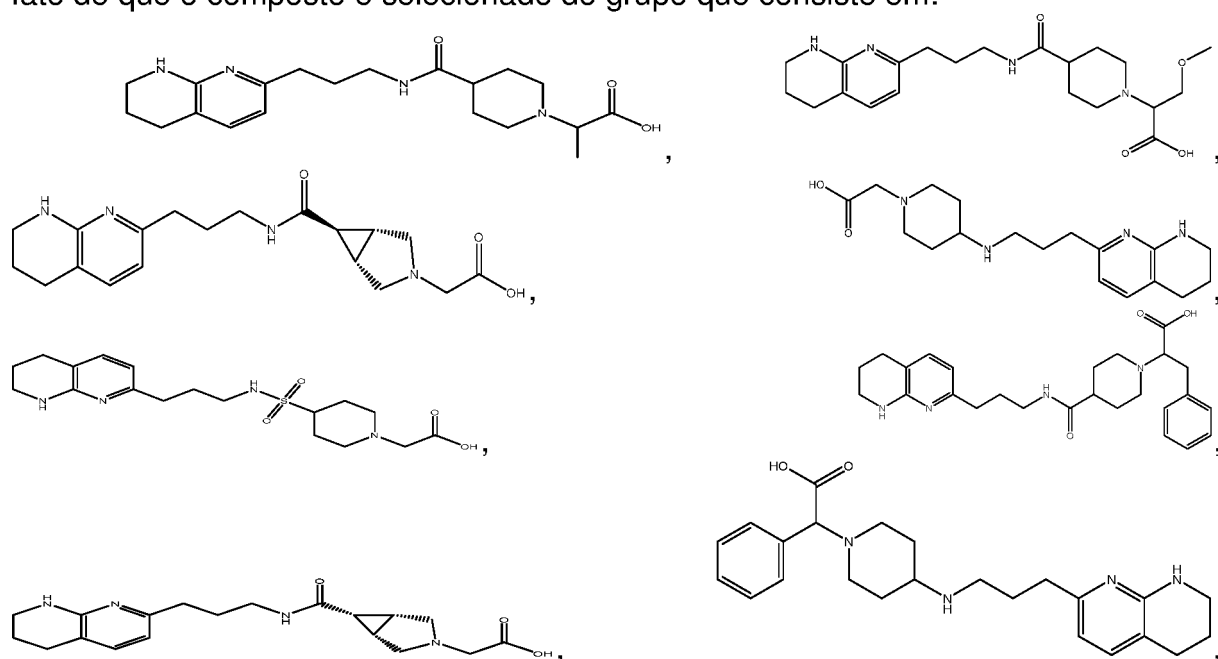


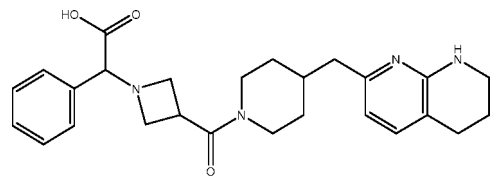
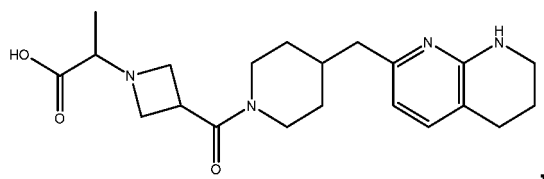
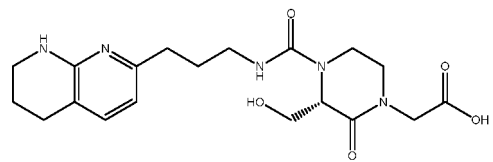
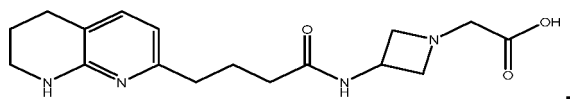
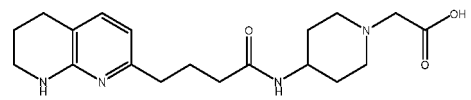
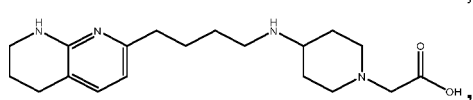
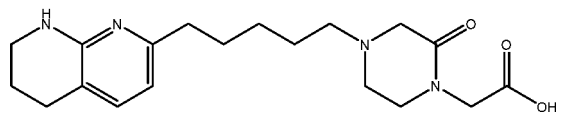
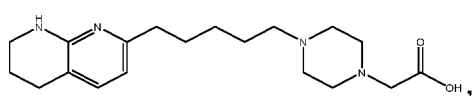
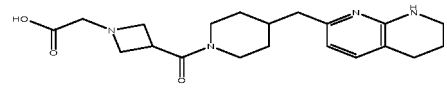
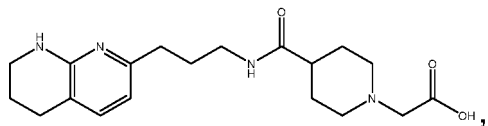
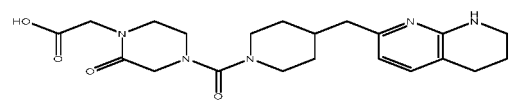
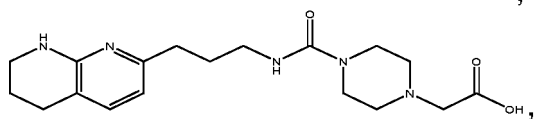
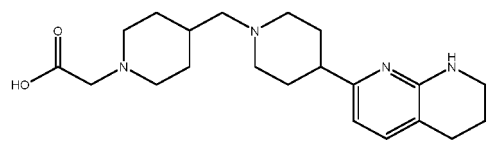
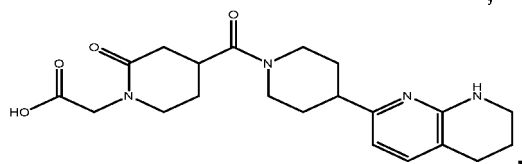
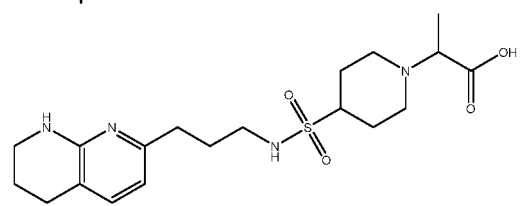
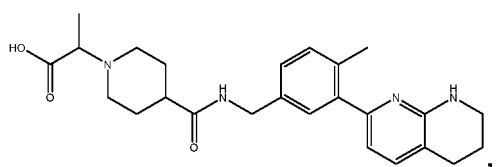
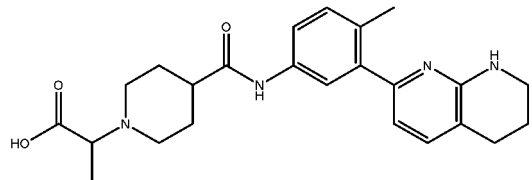
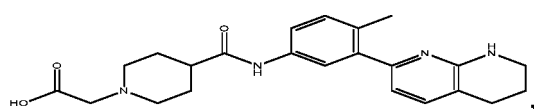
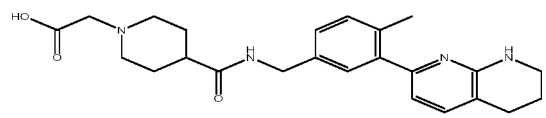
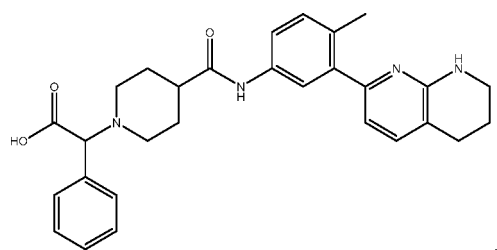
,

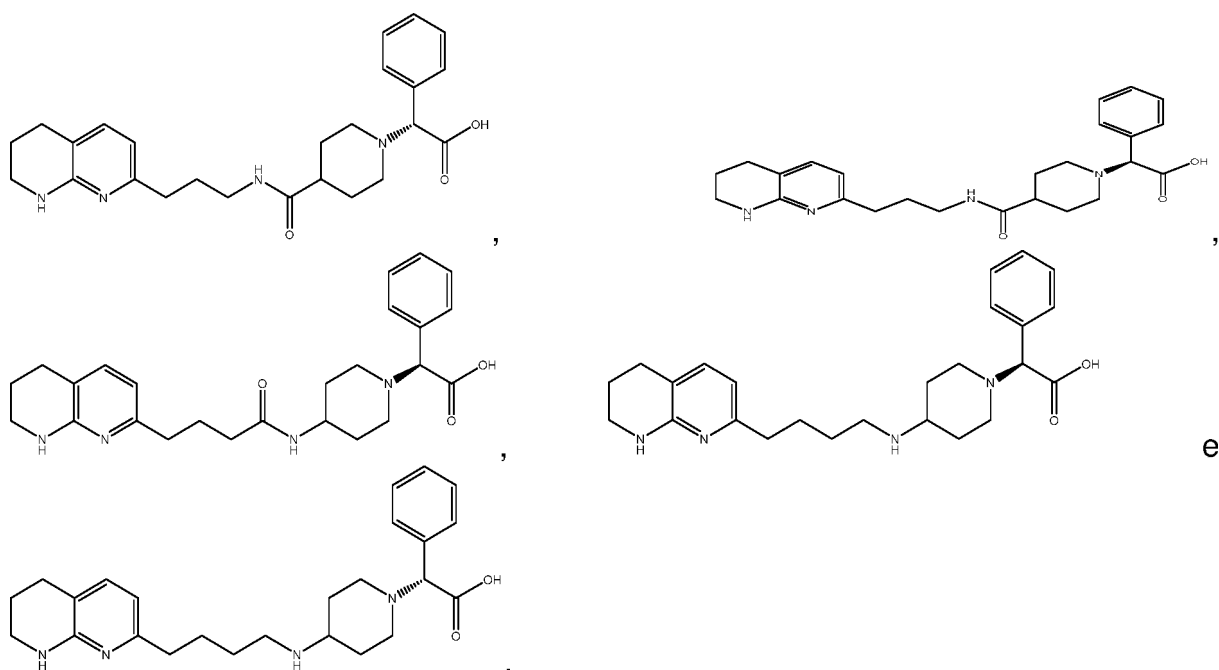




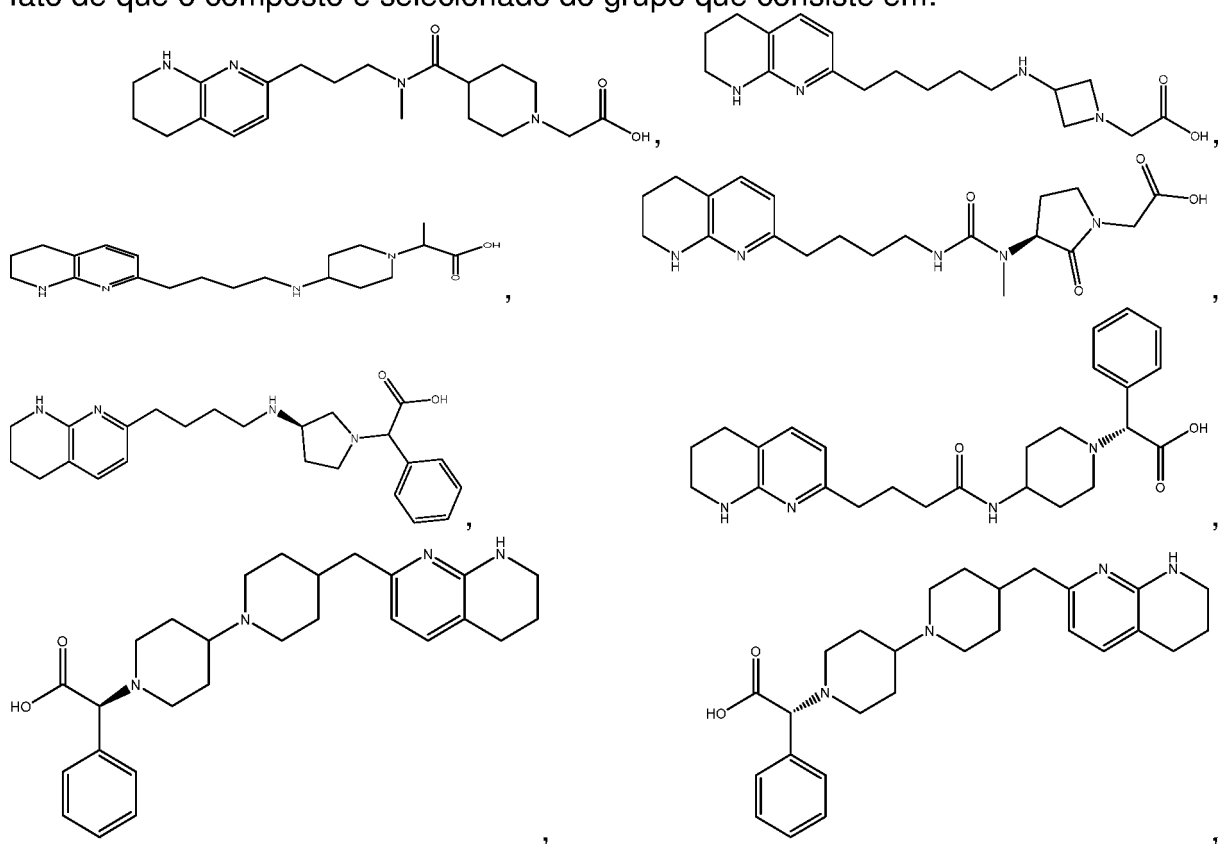
36.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

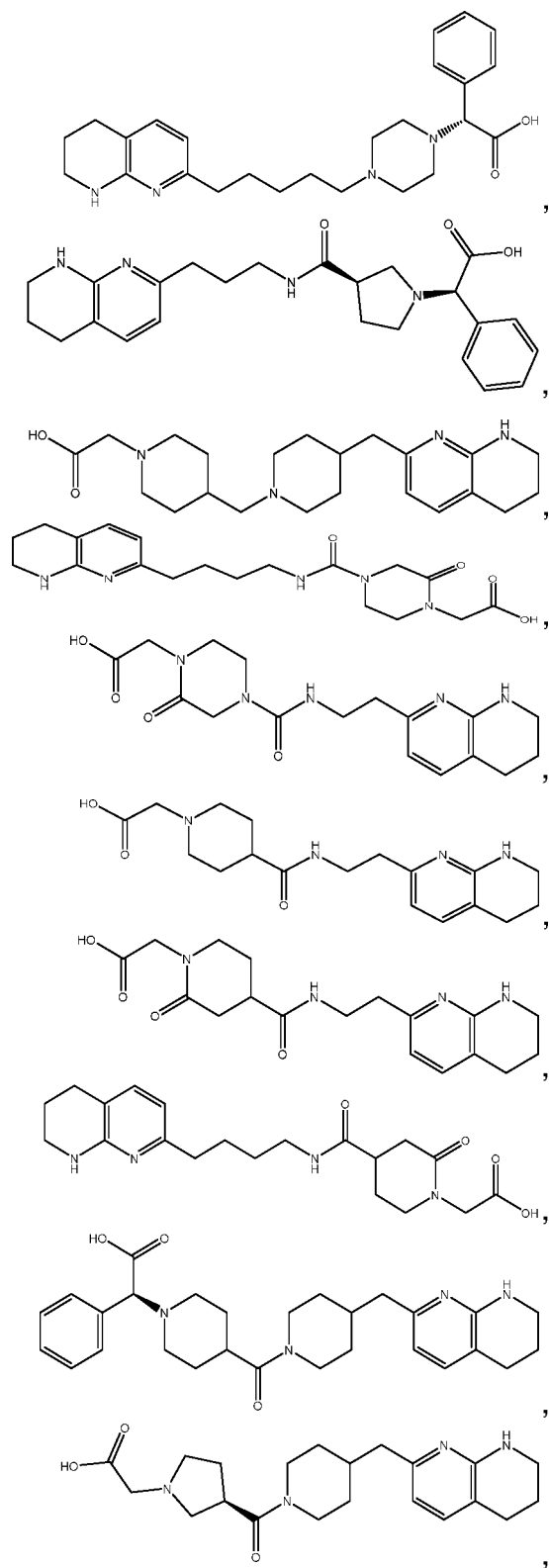
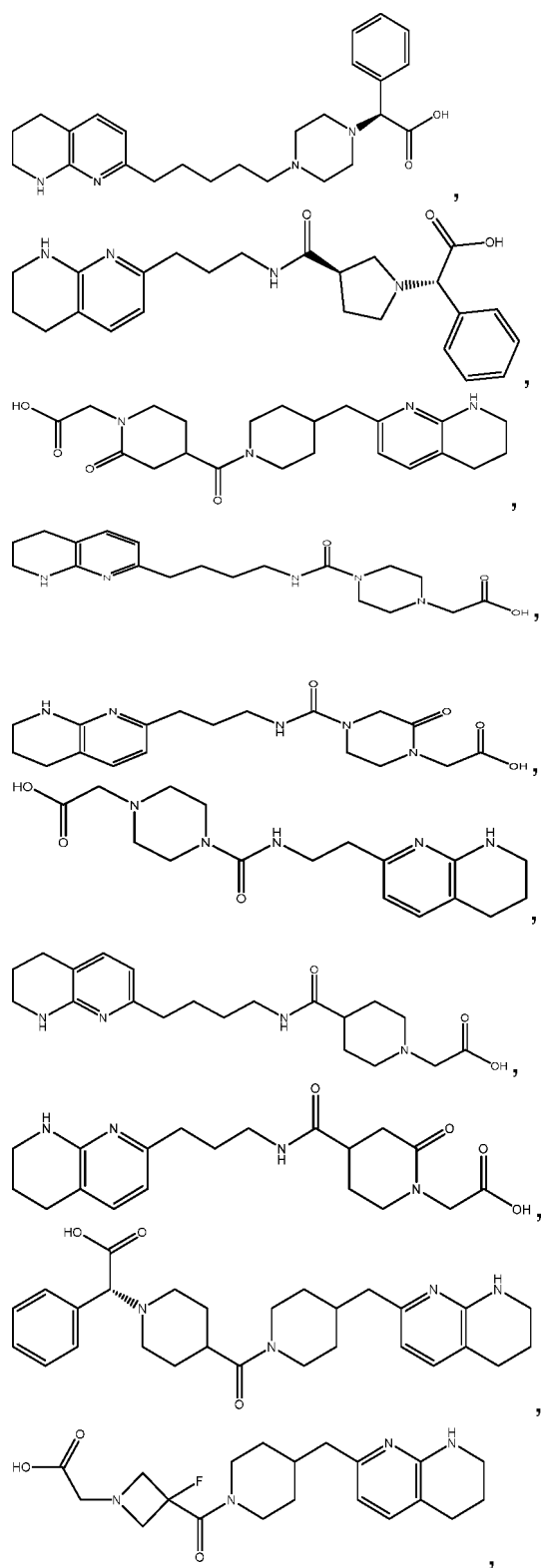


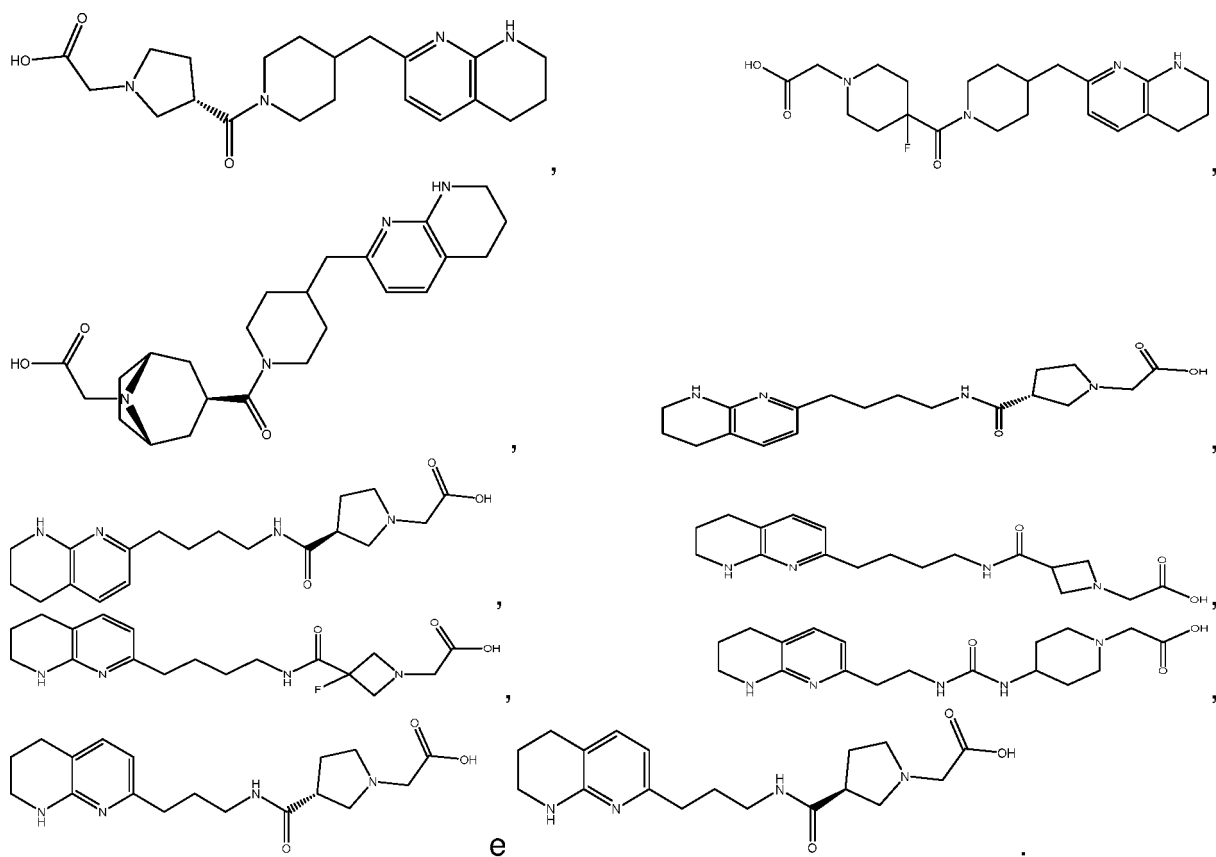




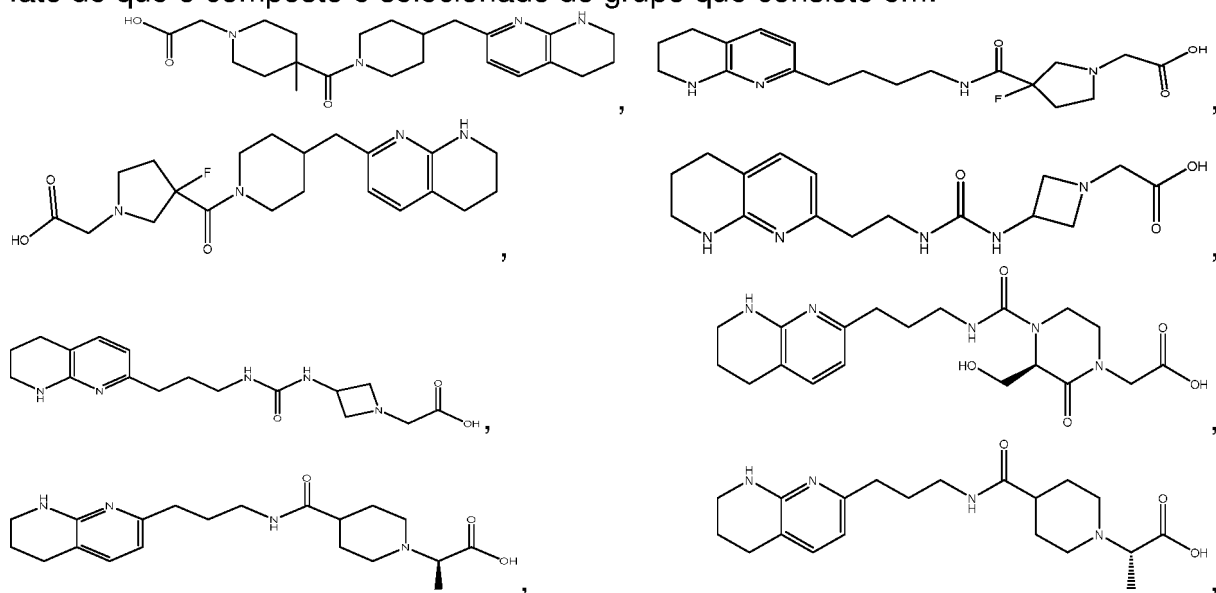
37.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

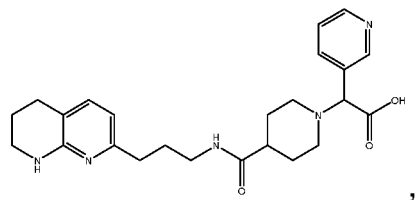
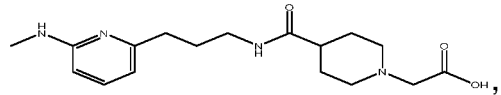
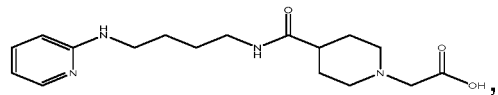
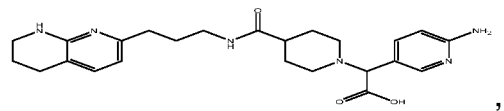
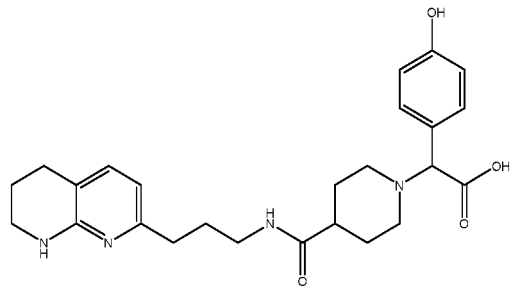
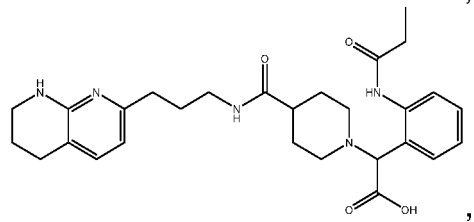
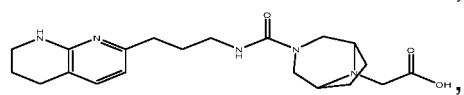
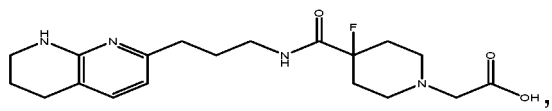
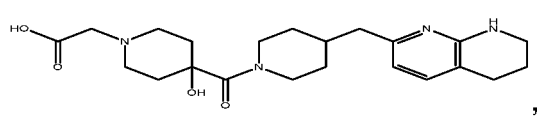
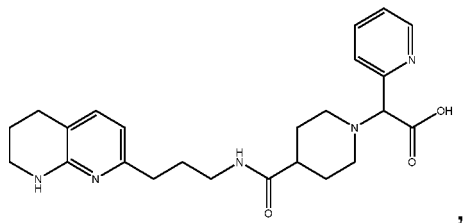
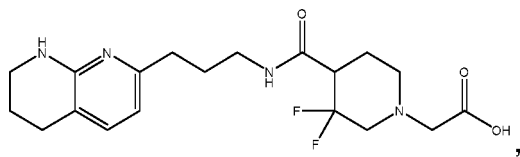
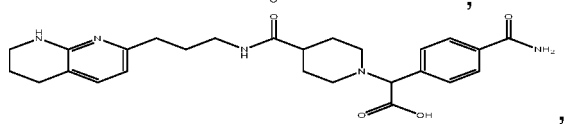
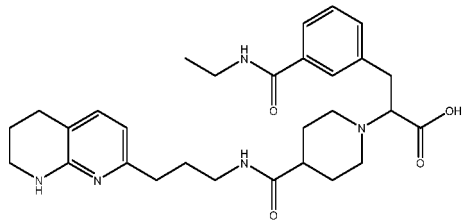
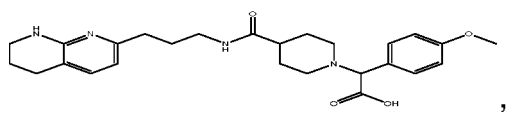
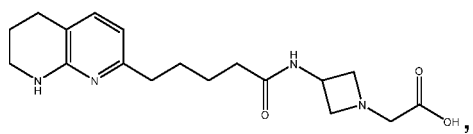
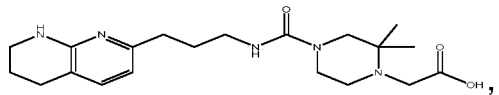
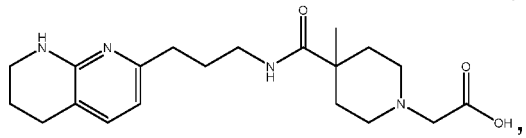
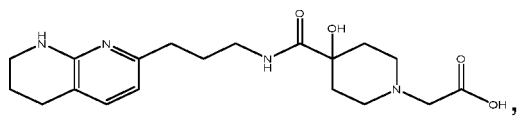


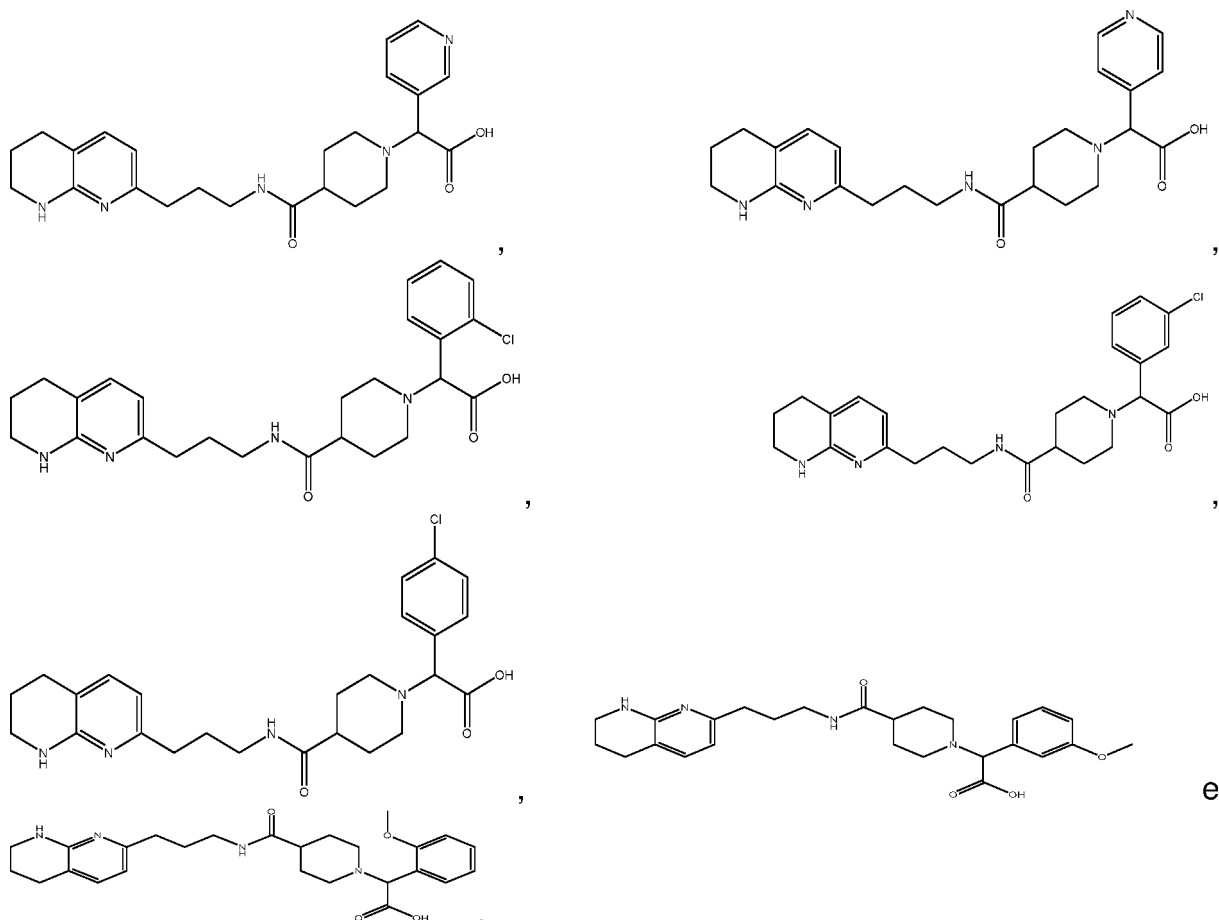




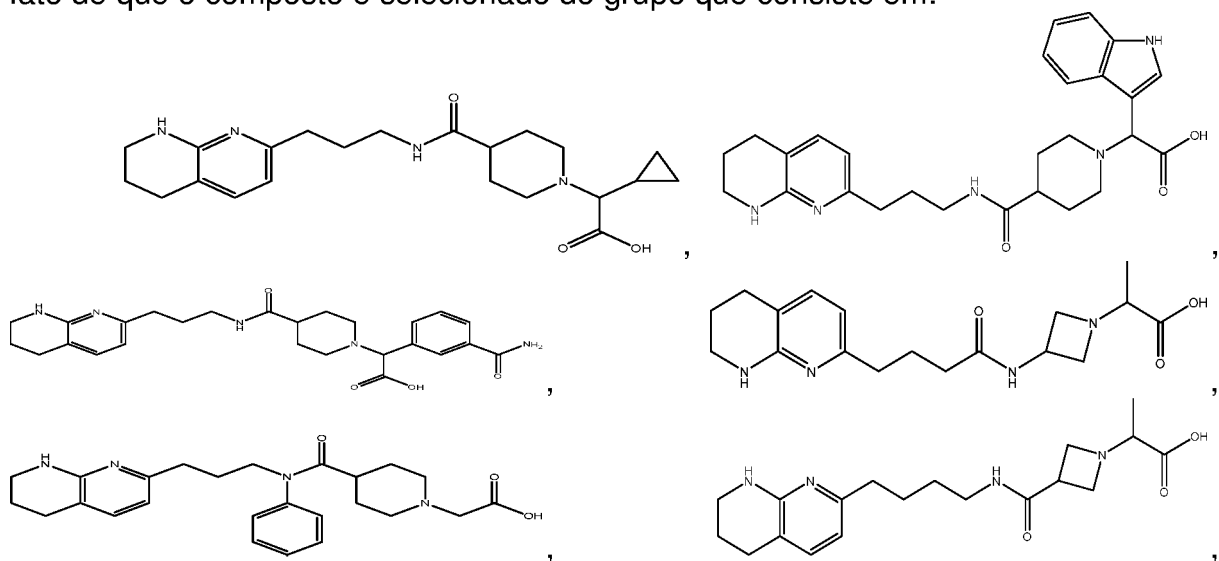
38.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

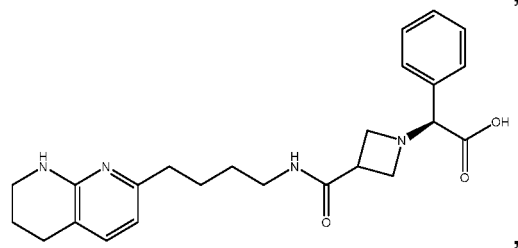
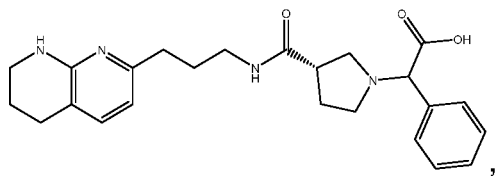
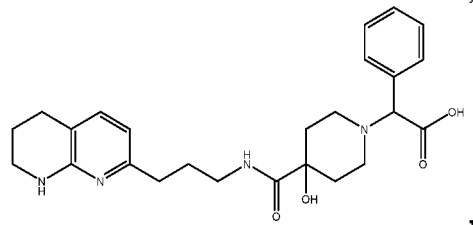
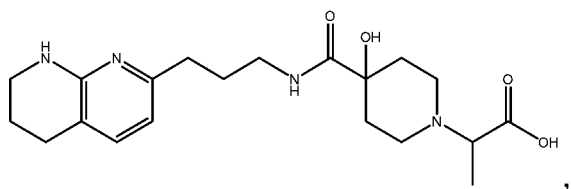
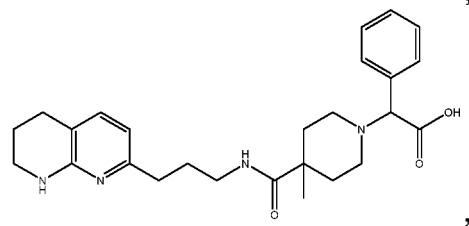
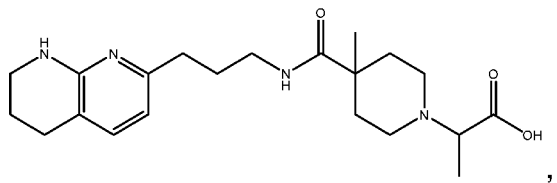
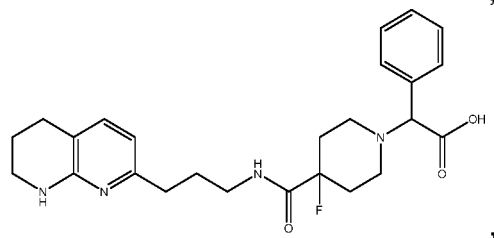
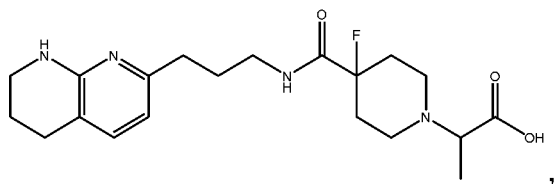
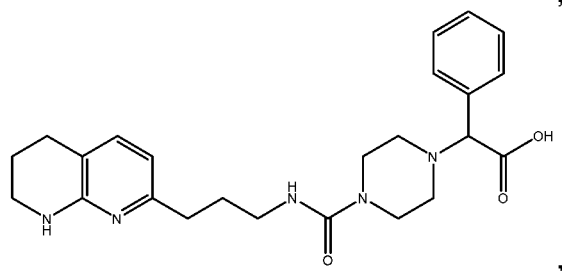
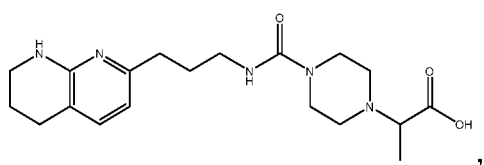
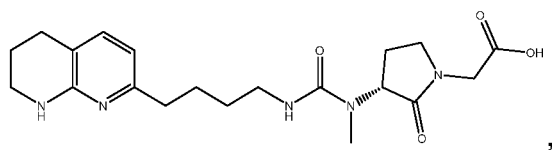
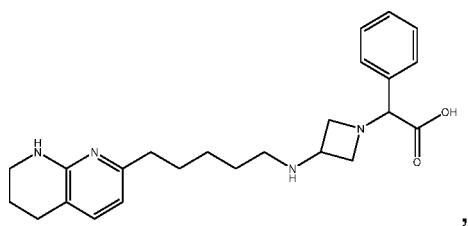


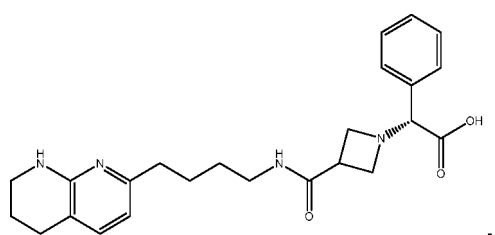




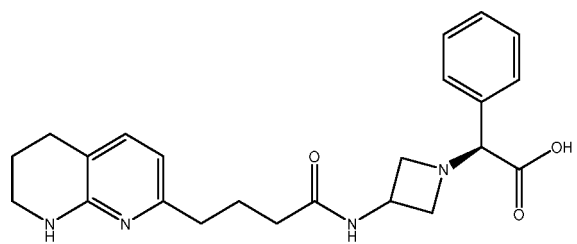
39.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:



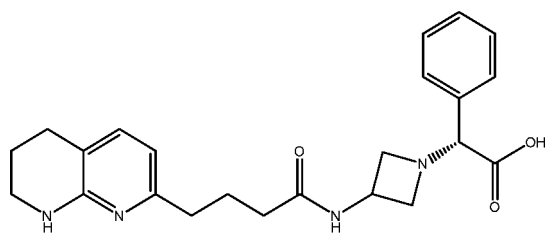




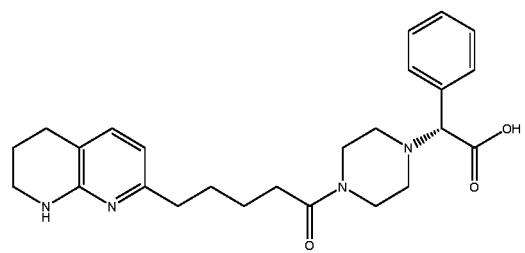
,



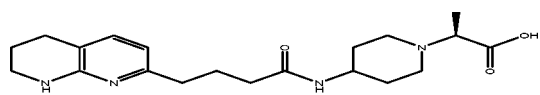
,



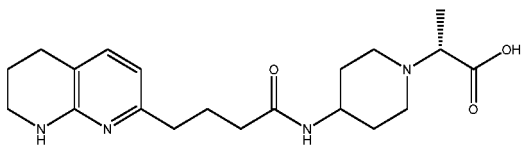
,



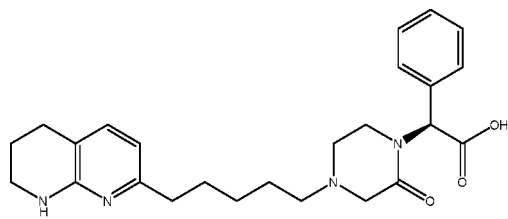
,



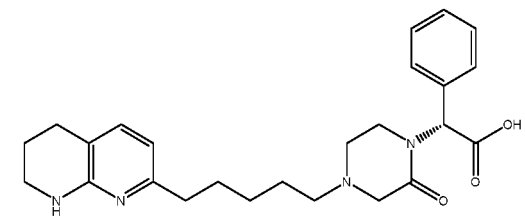
,



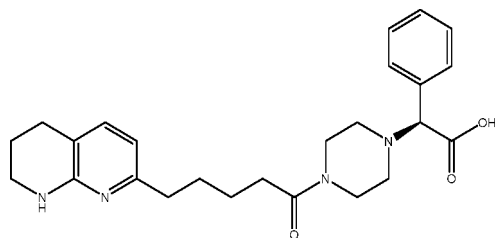
,



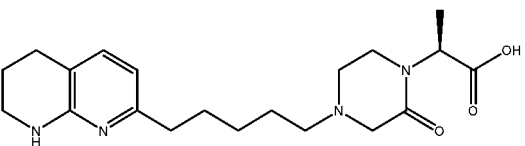
,



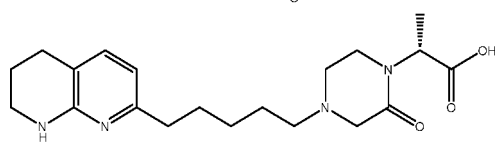
,



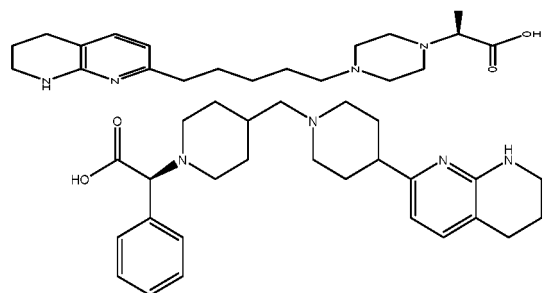
,



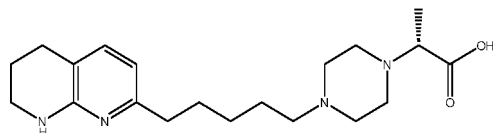
,



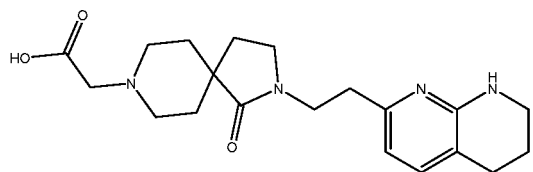
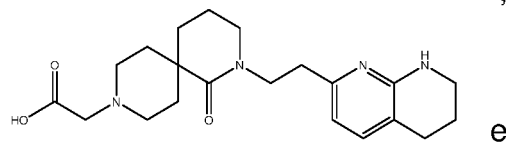
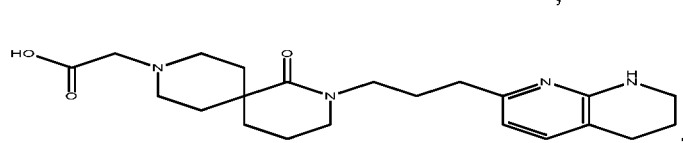
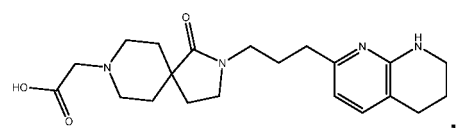
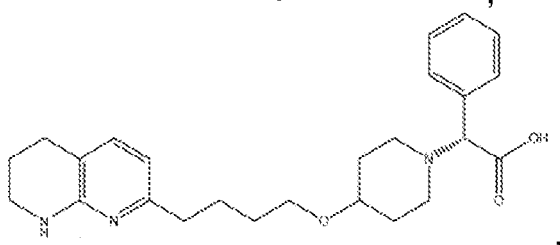
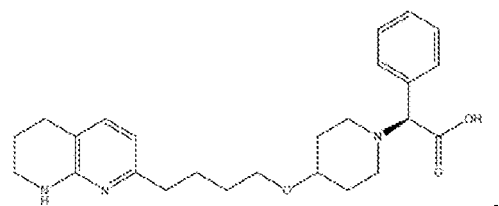
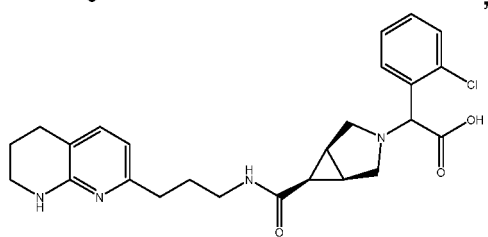
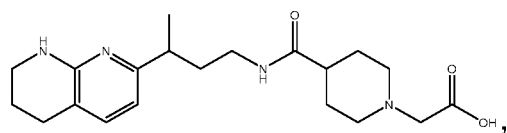
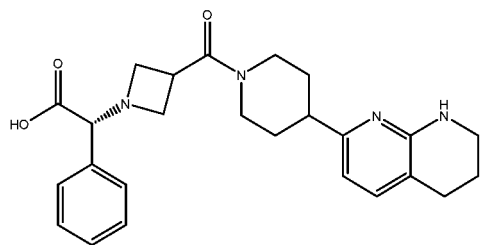
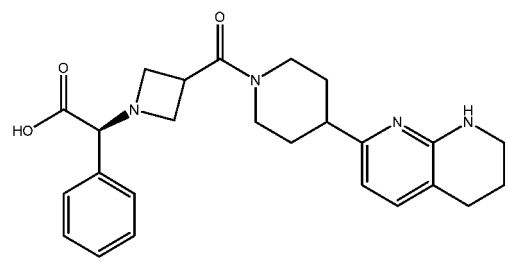
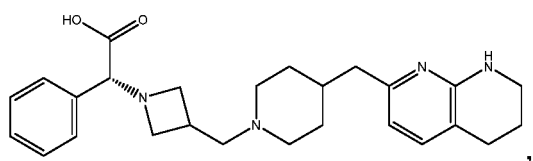
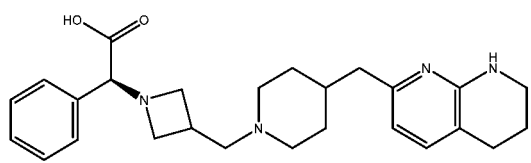
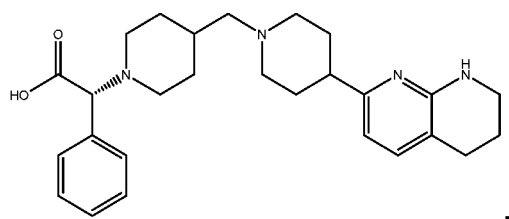
,



,

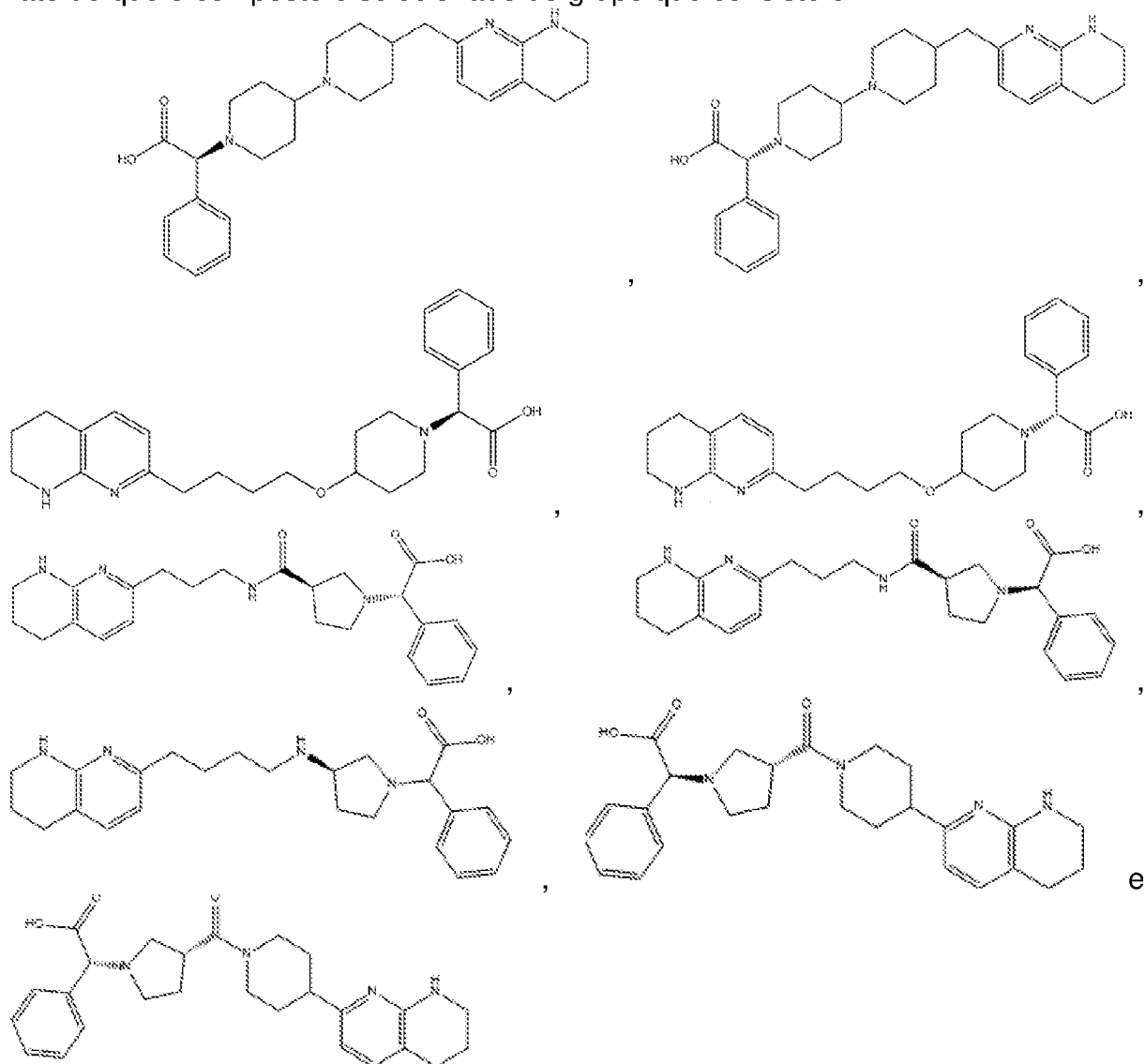


,

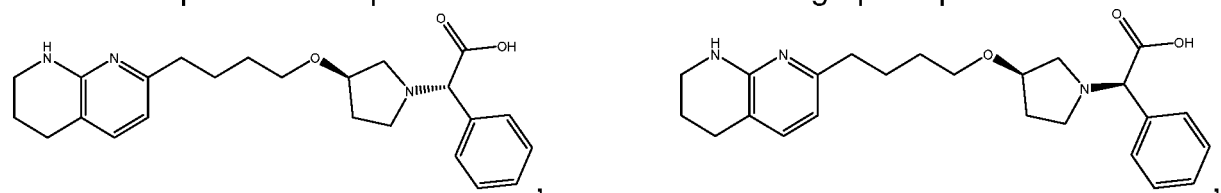


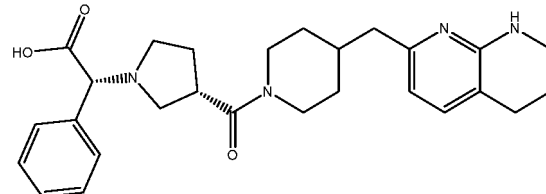
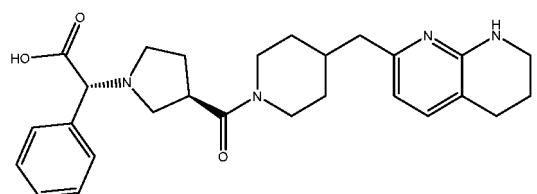
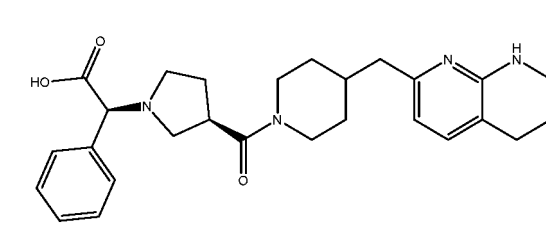
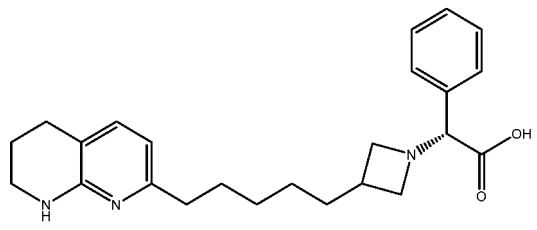
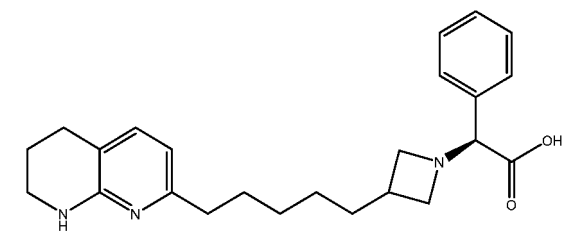
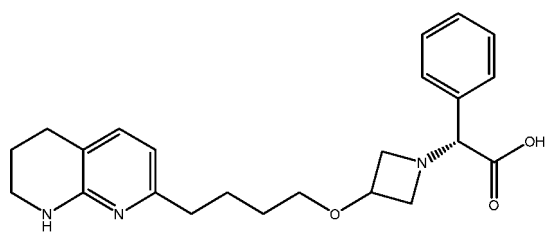
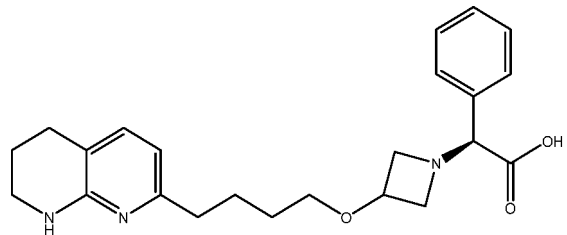
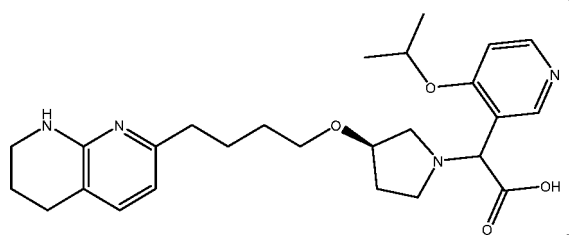
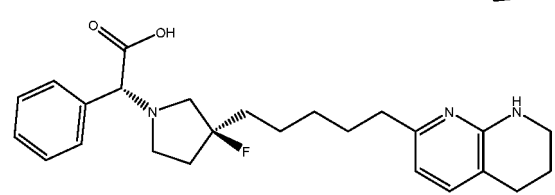
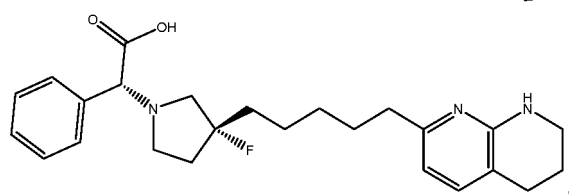
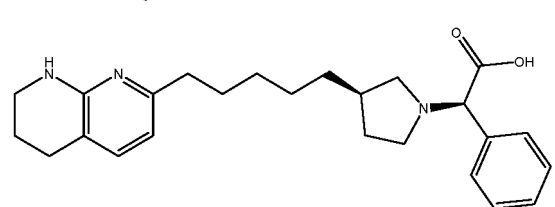
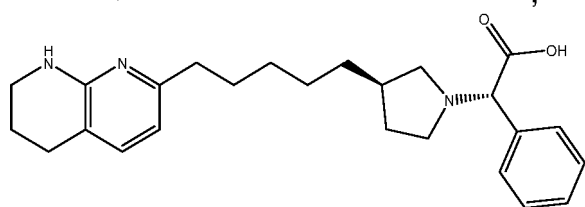
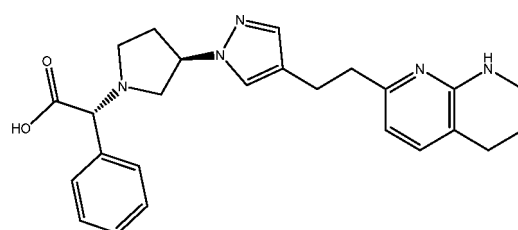
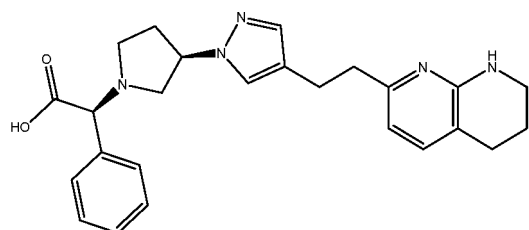
40.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo

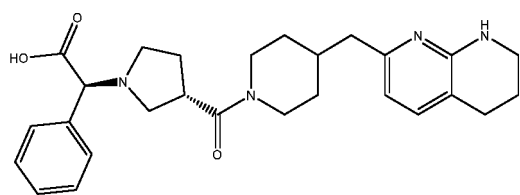
fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:



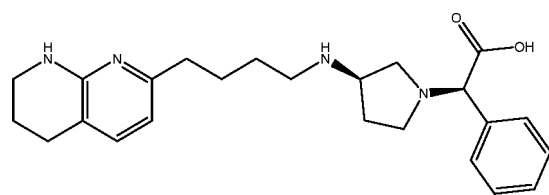
41.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:



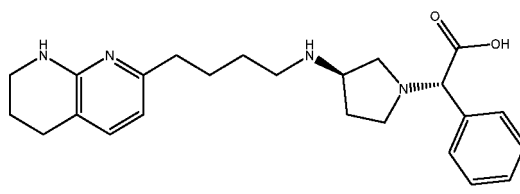




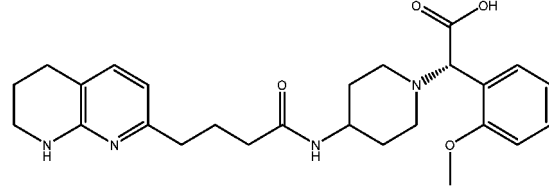
,



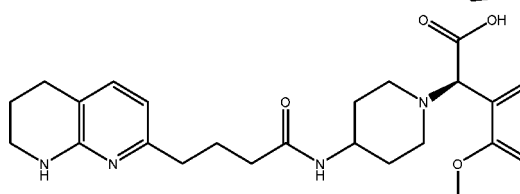
,



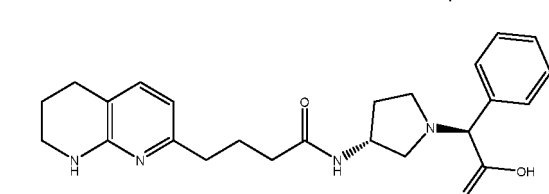
,



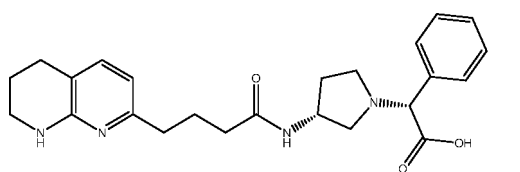
,



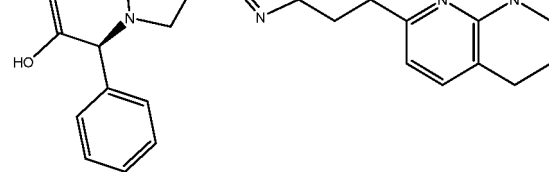
,



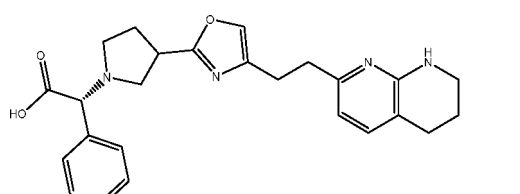
,



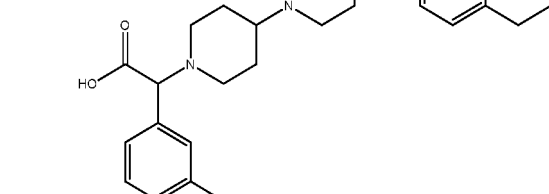
,



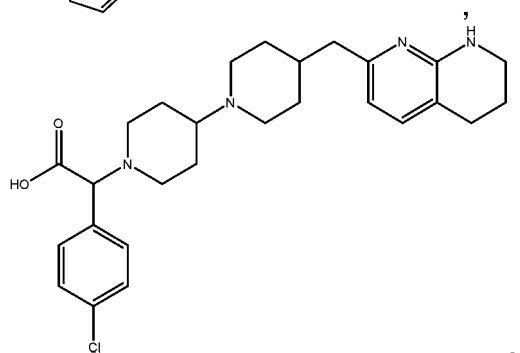
,



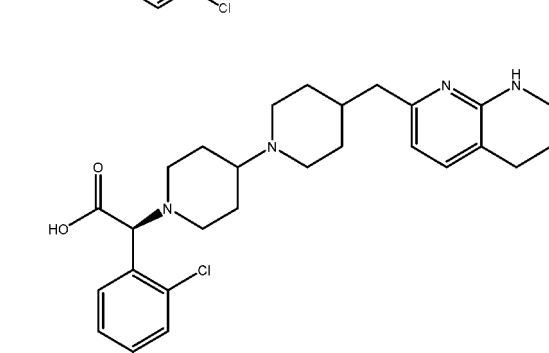
,



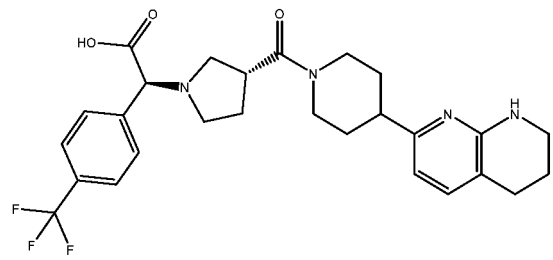
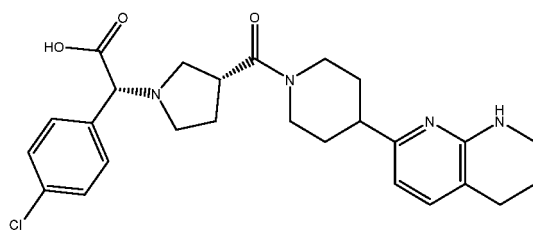
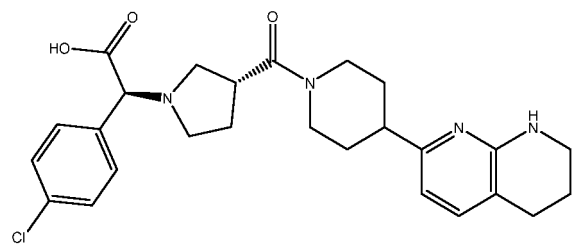
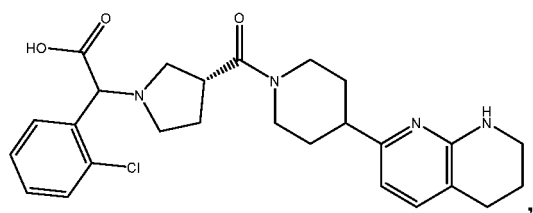
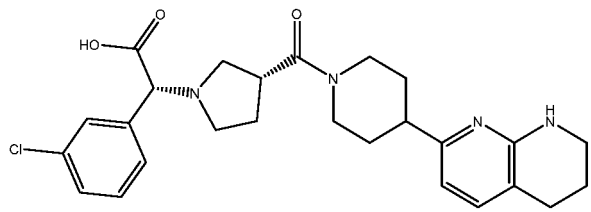
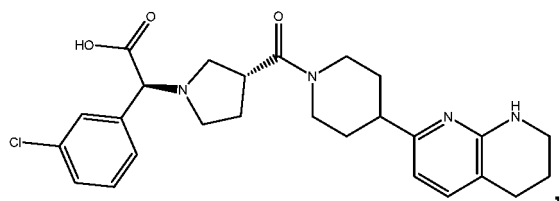
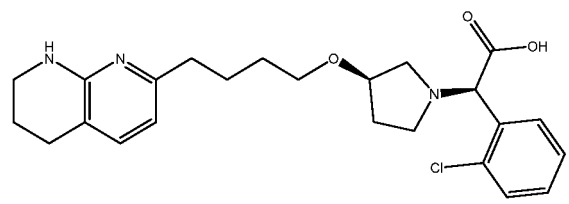
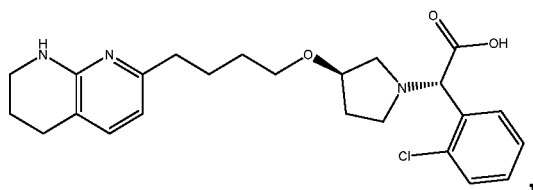
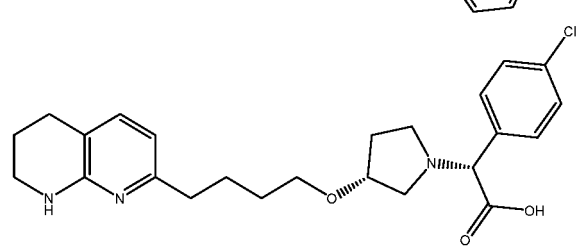
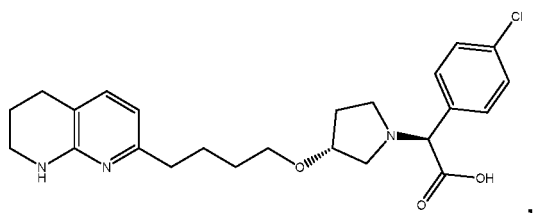
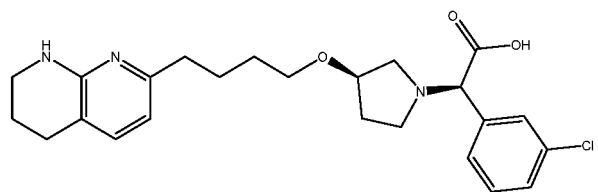
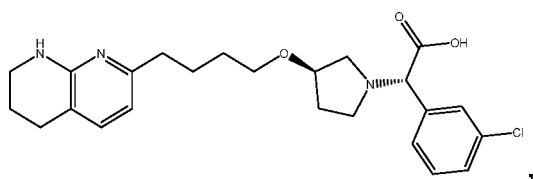
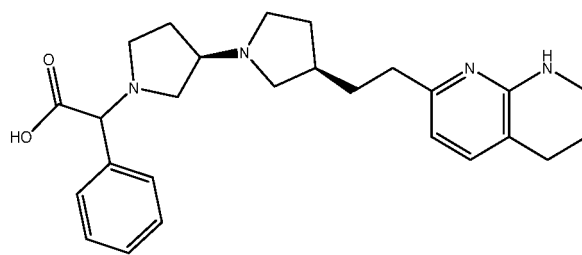
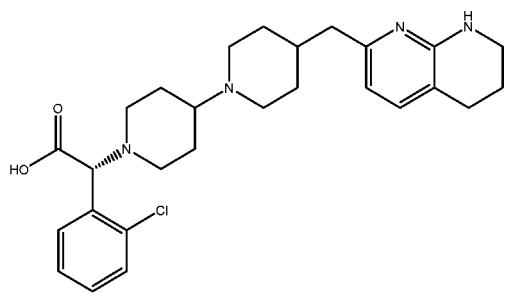
,

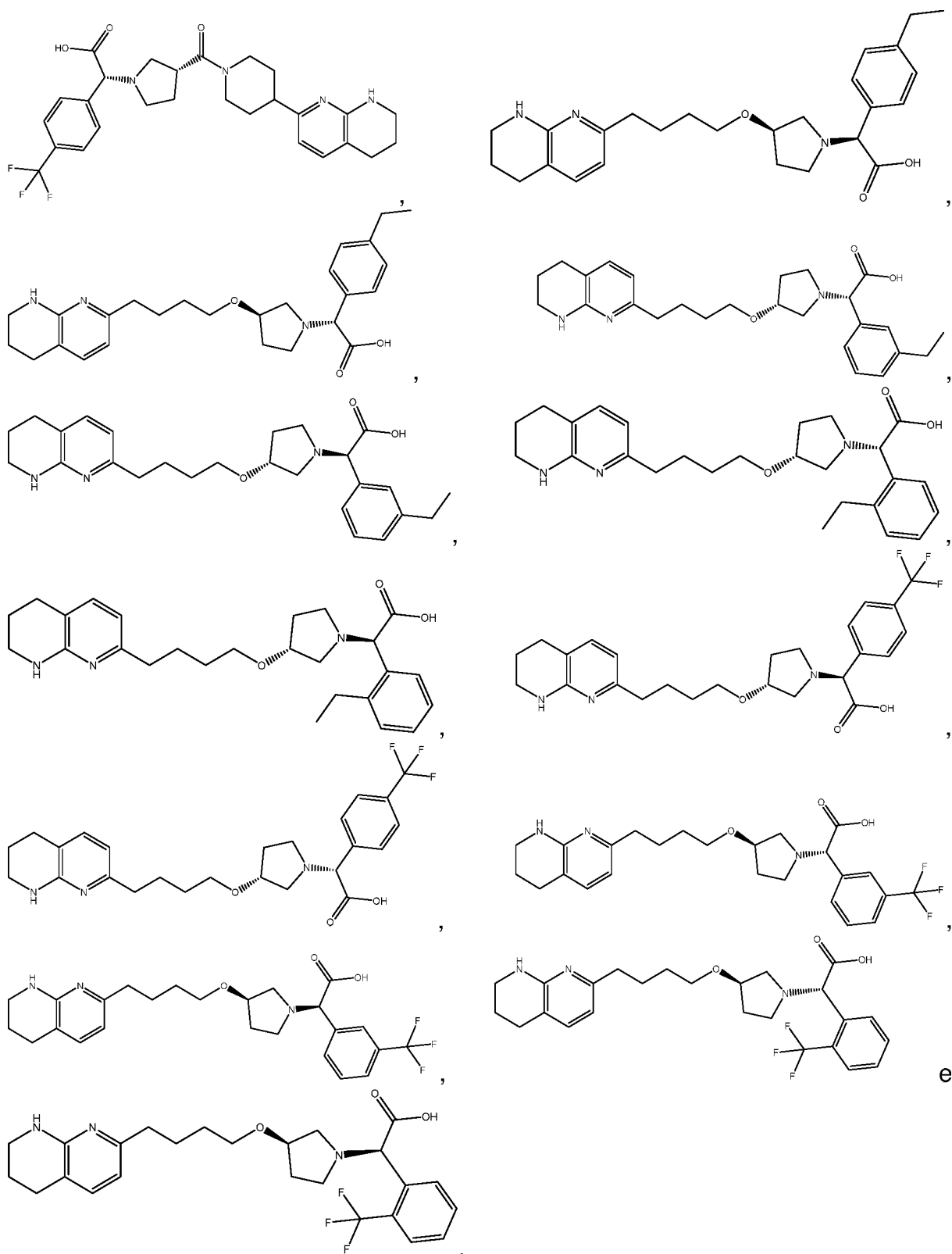


,

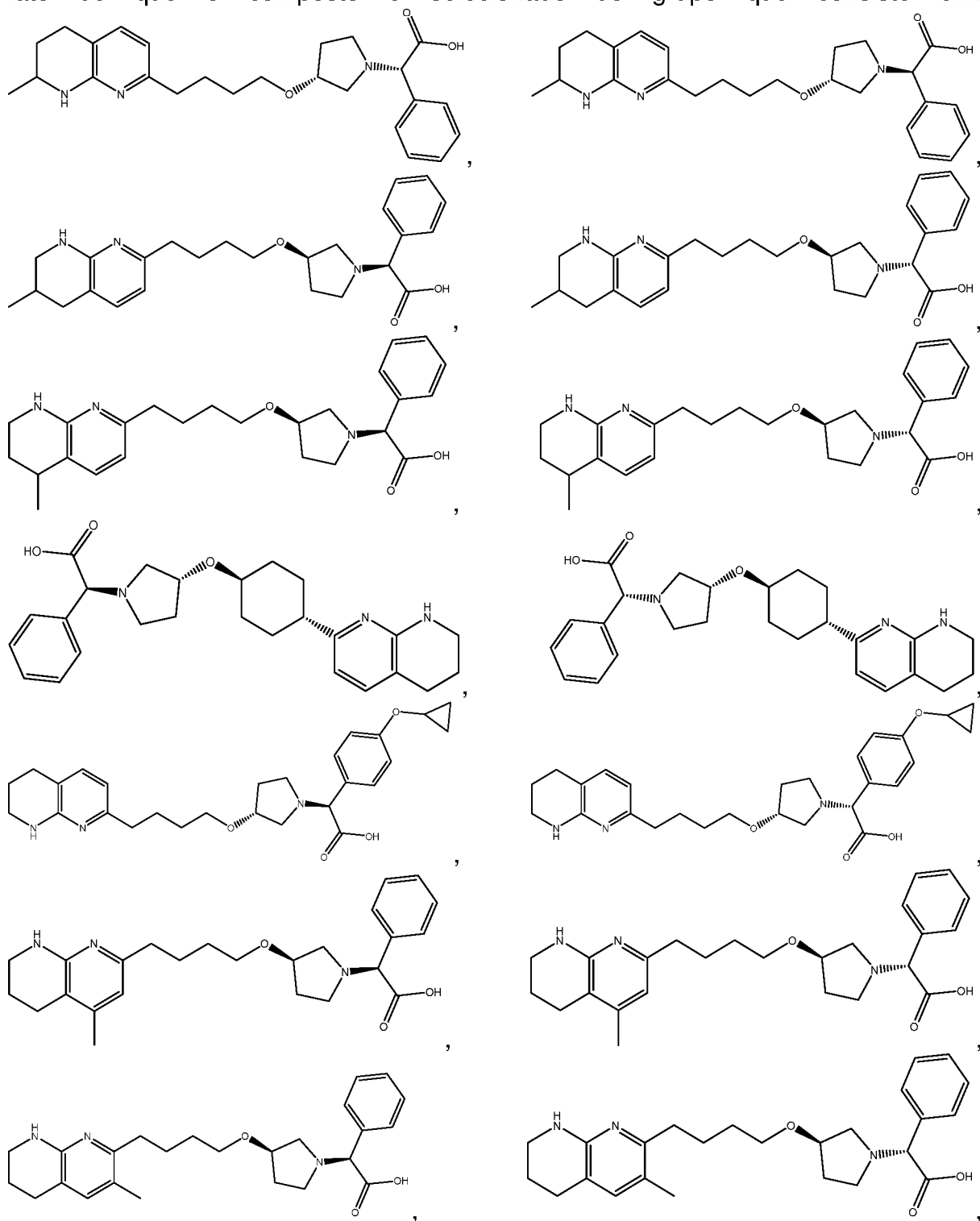


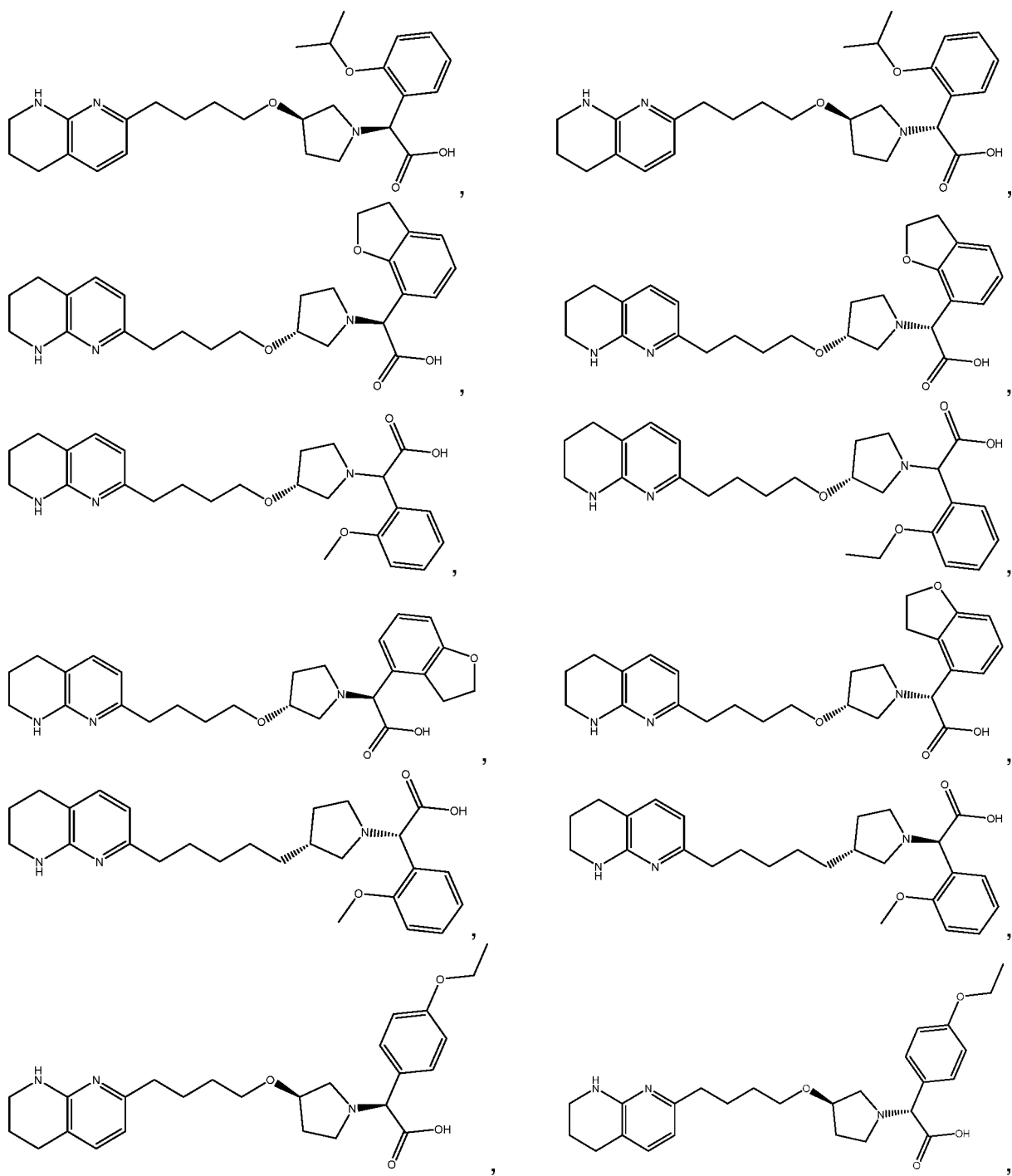
,

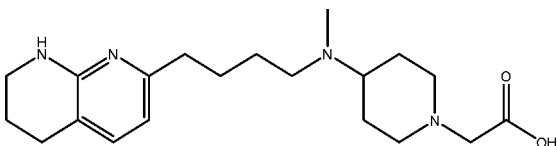
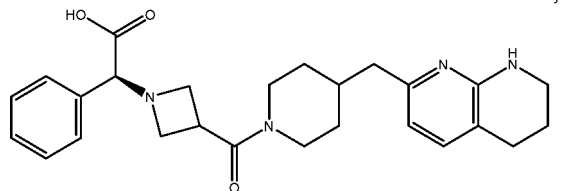
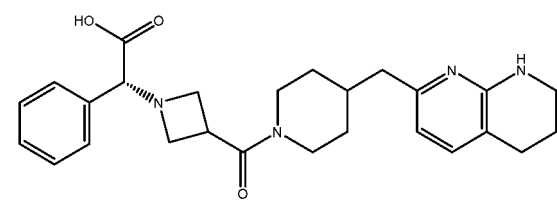
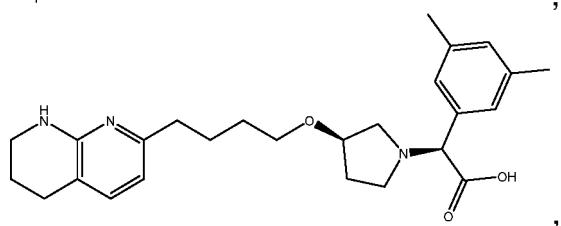
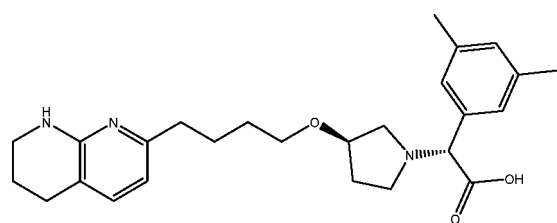
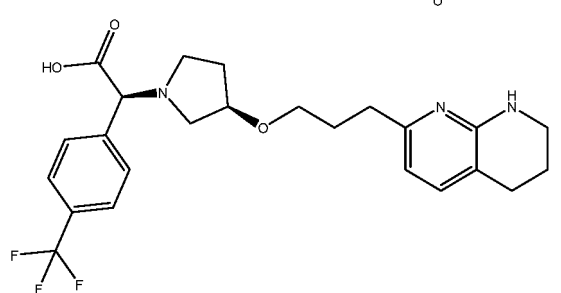
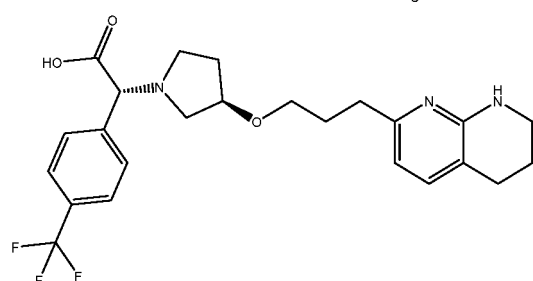
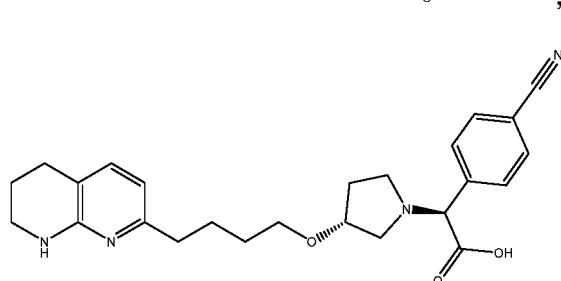
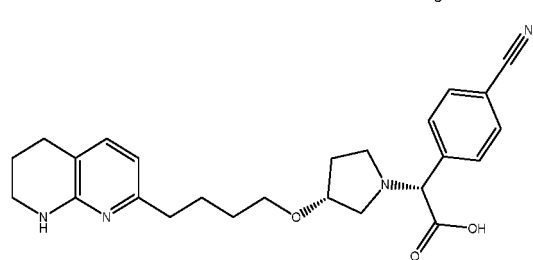
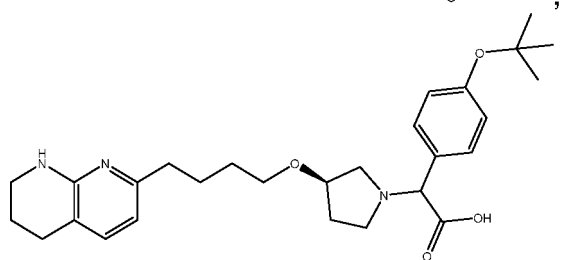
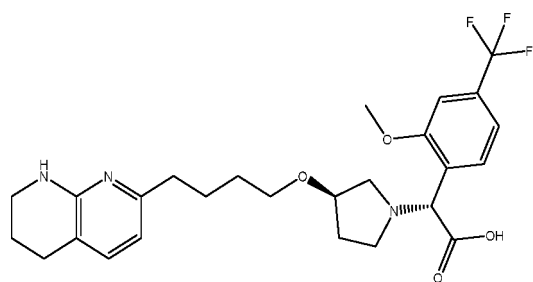
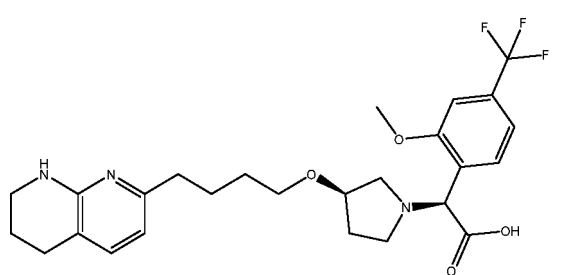


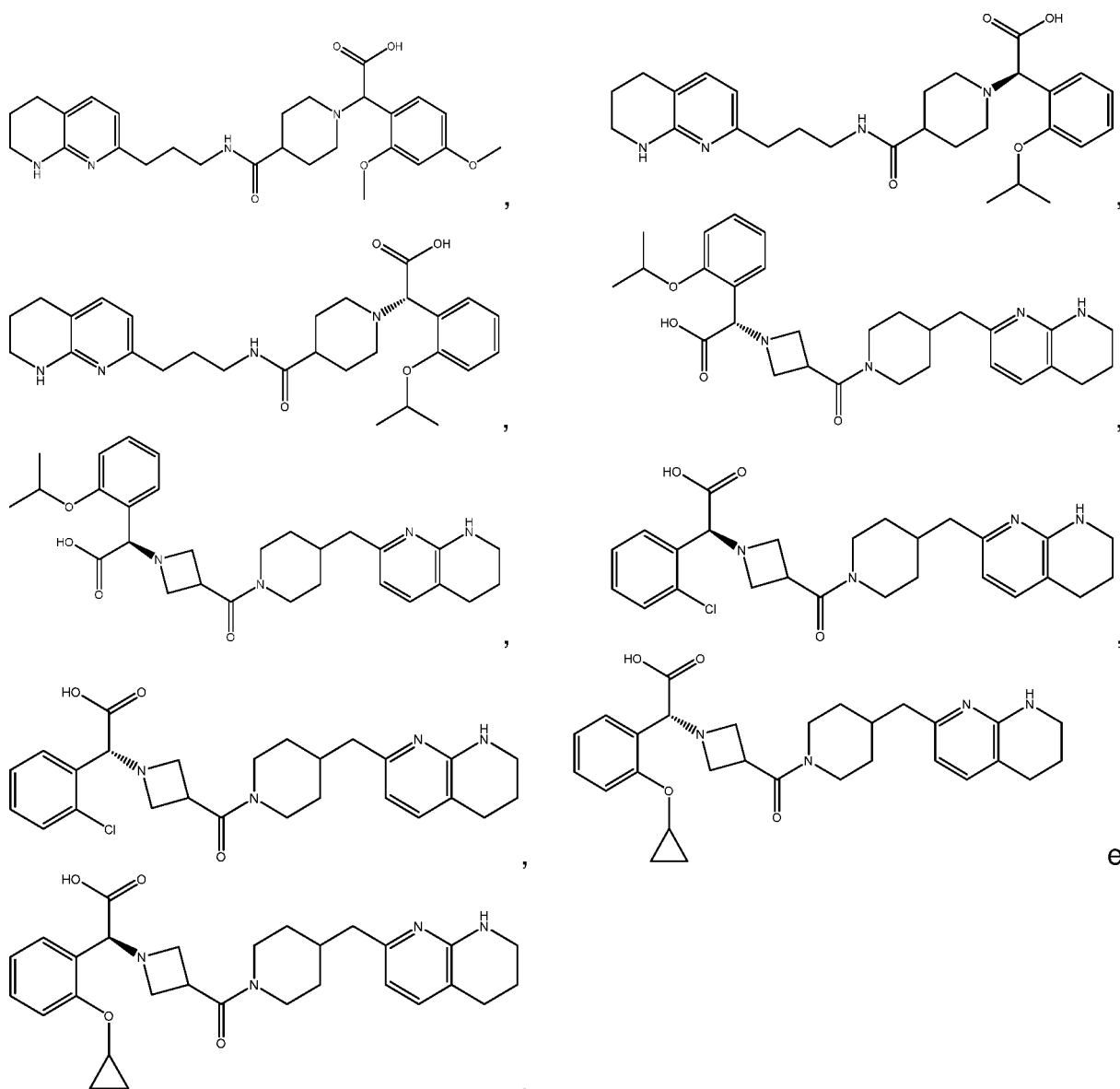


42.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

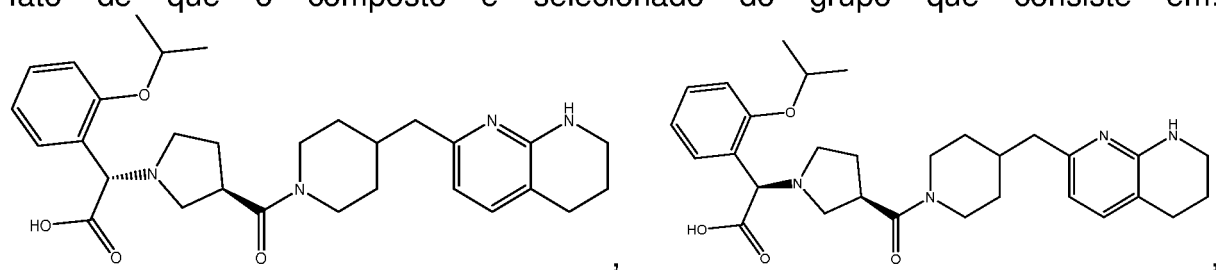


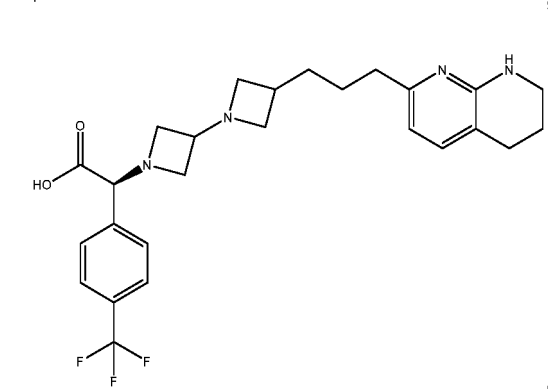
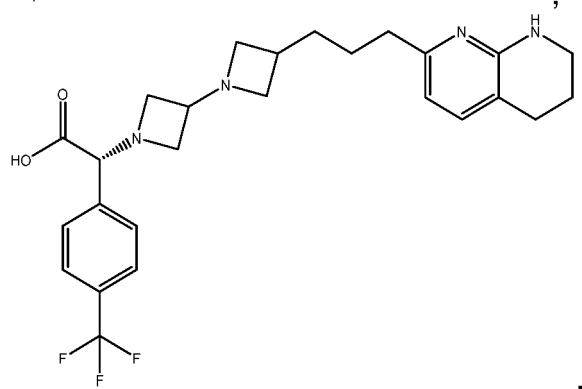
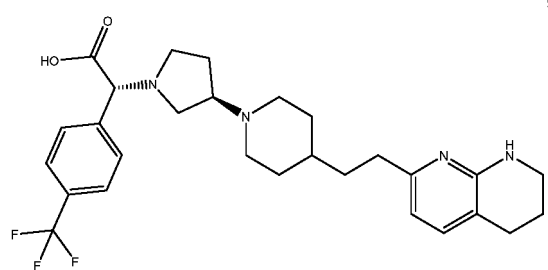
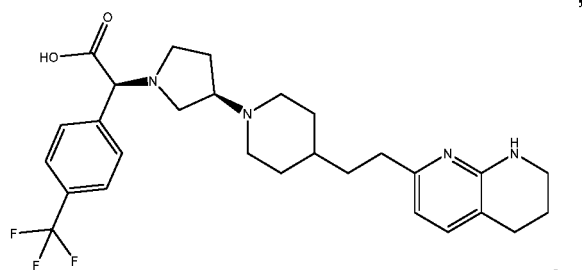
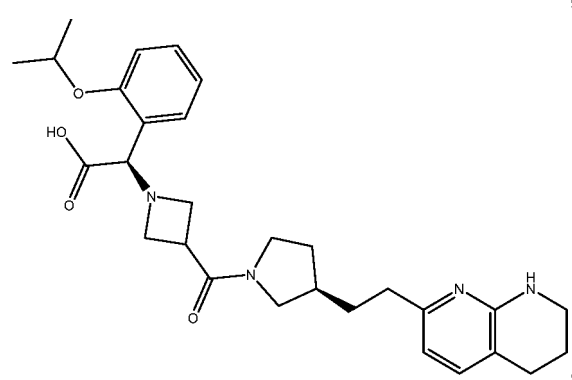
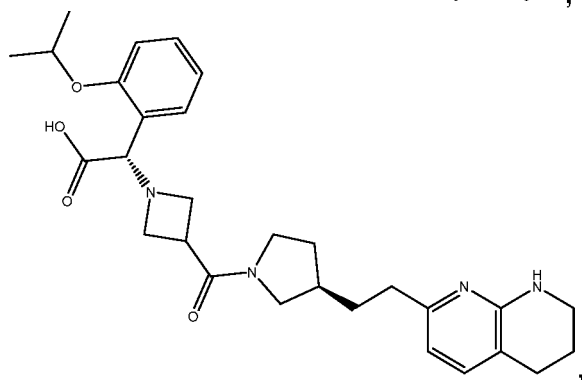
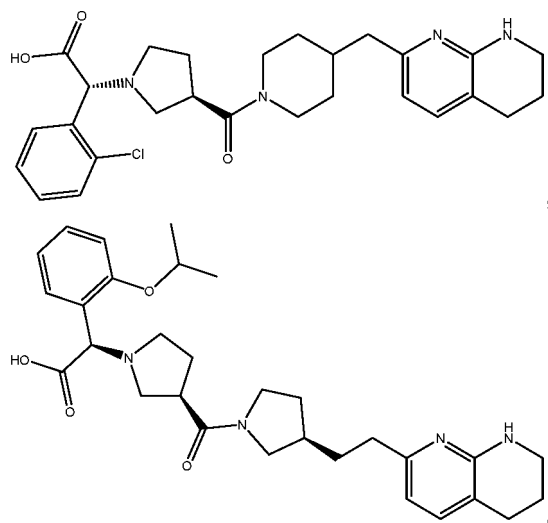
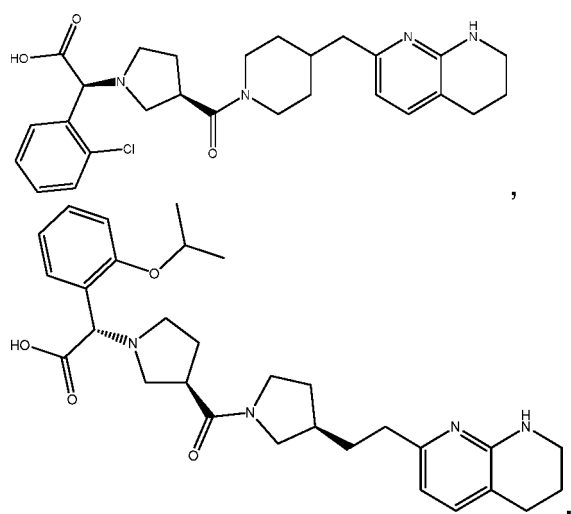


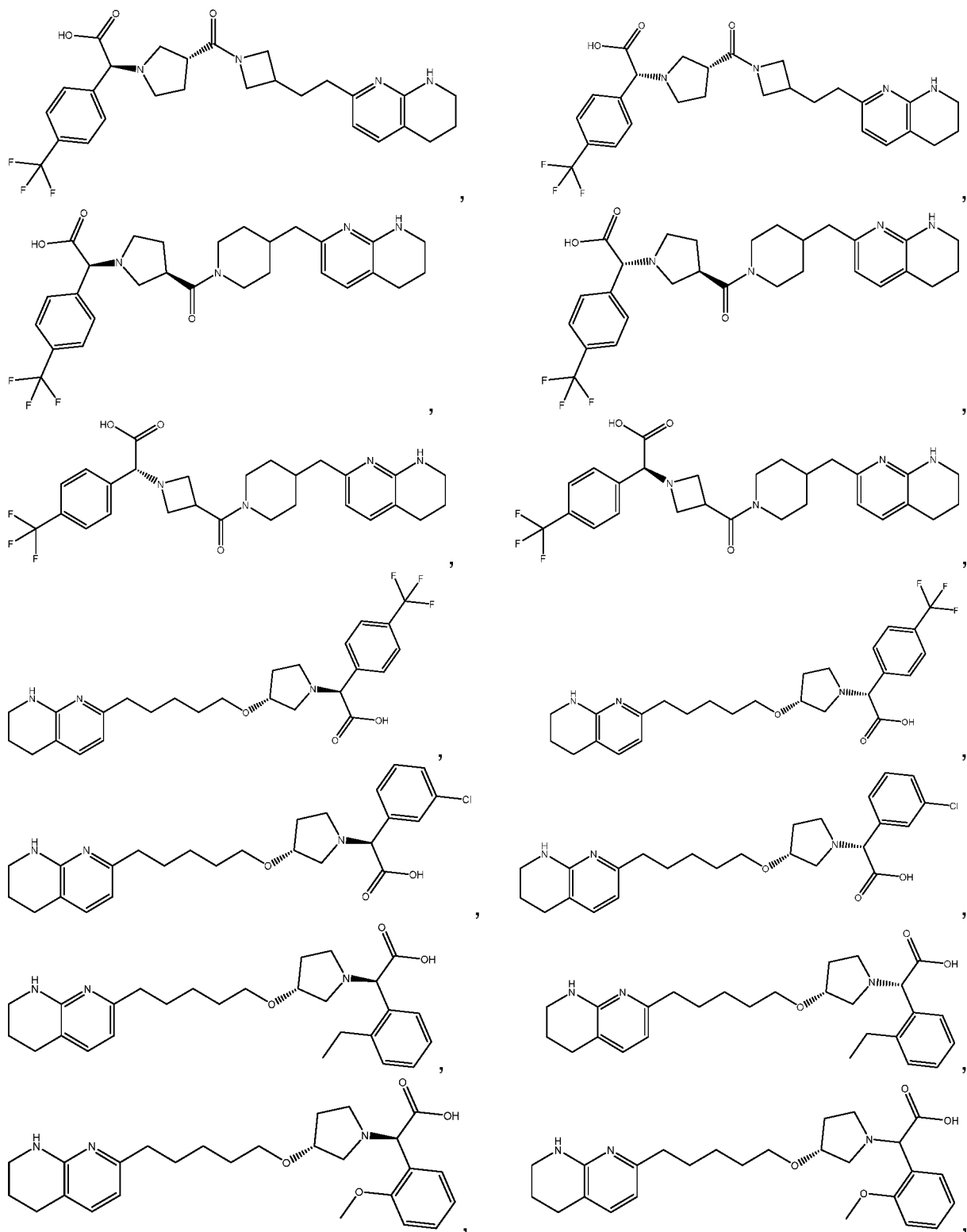


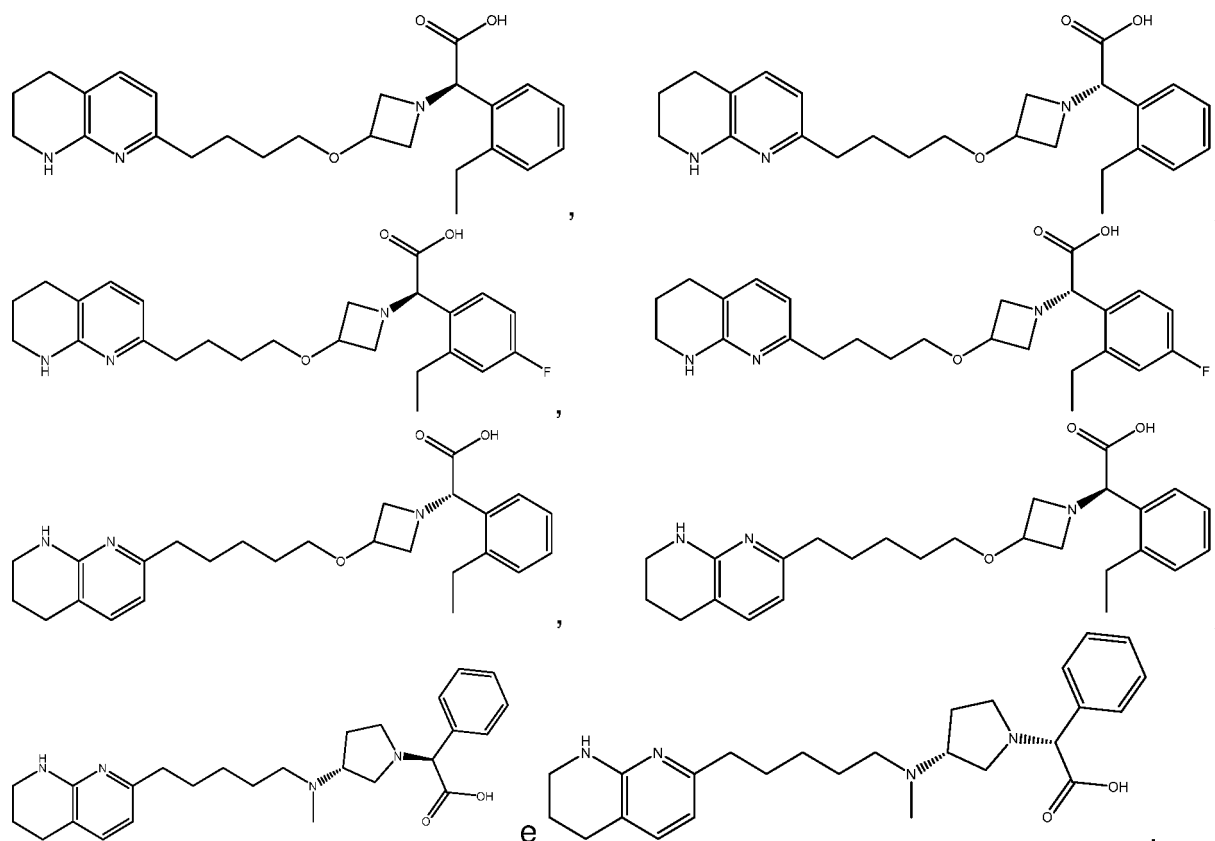


43.Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:









44.Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43; e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

45.Método para tratar uma doença ou afecção selecionada do grupo que consiste em fibrose pulmonar idiopática, nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal, doença renal crônica, esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, tumores sólidos, tumores hematológicos, transplante de órgãos, síndrome de Alport, doença pulmonar intersticial, fibrose induzida por radiação, fibrose induzida por bleomicina, fibrose induzida por amianto, fibrose induzida por gripe, fibrose induzida por coagulação, fibrose induzida por lesão vascular, estenose aórtica e fibrose cardíaca **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um sujeito em necessidade da mesma uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43.

46.Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou afecção é um tumor sólido.

47.Método, de acordo com a reivindicação 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tumor sólido é selecionado do grupo que consiste em sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, osteossarcoma, mielossarcoma, condrossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma de tecidos moles, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de brônquio, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer gastrointestinal, câncer de cólon, câncer de reto, carcinoma de cólon, adenoma colorretal, câncer de tireoide, câncer de fígado, câncer de duto biliar intra-hepático, câncer hepatocelular, câncer de glândula adrenal, câncer de estômago, câncer gástrico, glioma (por exemplo, adulto, tronco cerebral infantil, astrocitoma cerebral infantil, via visual infantil e hipotalâmico), glioblastoma, câncer endometrial, melanoma, câncer renal, câncer da pelve renal, câncer da bexiga urinária, corpo uterino, câncer cervical uterino, câncer vaginal, câncer de ovário, mieloma múltiplo, câncer de esôfago, câncer no cérebro (por exemplo, glioma do tronco cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, supra tumores neuroectodérmicos primitivos entoriales, via visual e glioma hipotalâmico), cavidade e faringe dos lábios e da boca, laringe, intestino delgado, melanoma, adenoma do cólon viloso, neoplasia, neoplasia de caráter epitelial, linfomas (por exemplo, relacionados à AIDS, Burkitt, células T cutânea, Hodgkin, não Hodgkin e sistema nervoso central primário), carcinoma mamário, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, queratose actínica, doenças tumorais, incluindo tumores sólidos,

tumor do pescoço ou da cabeça, policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose com metaplasia mieloide, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma adrenocortical, cânceres relacionados à AIDS, astrocitoma cerebelar infantil, astrocitoma cerebelar infantil, carcinoma basocelular, câncer extra-hepático do duto biliar, câncer ósseo de histiocitoma fibroso maligno, carcinoides/adenomas brônquicos, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, sistema nervoso central primário, astrocitoma cerebelar, câncer infantil, ependimoma, tumor extracraniano de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, câncer de duto biliar extra-hepático, câncer ocular de melanoma intraocular, câncer ocular de retinoblastoma, câncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de células germinativas (por exemplo, extracraniano, extragonadal e ovariano), tumor trofoblástico gestacional, hepatocelular câncer, câncer hipofaríngeo, glioma das vias visual e hipotalâmica, carcinoma de células das ilhotas (pâncreas endócrino), câncer de laringe, histiocitoma fibroso maligno do osso/osteossarcoma, meduloblastoma, mesotelioma, câncer do colo escamoso metastático com síndrome do miocárdio primário oculto, neoplasia endócrina/miocárdio múltiplo neoplasia celular, micose fungoide, câncer de cavidade nasal e seio paranasal, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, câncer oral, câncer orofaríngeo, câncer epitelial do ovário, tumor de células germinativas do ovário, tumor de baixo potencial maligno do ovário, tumor de ovário com baixo potencial maligno, câncer pancreático de ilhotas, câncer de paratireode, feocromocitoma, pinoblastoma, tumor hipofisário, blastoma pleuropulmonar, câncer de células de transição ureter, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, síndrome de Sezary, câncer de pele não melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, câncer de testículo, timoma, tumor trofoblástico gestacional e tumor de Wilms.

48.Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou afecção é um tumor hematológico.

49.Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tumor hematológico é selecionado do grupo que consiste em leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo.

50.Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica, doença pulmonar intersticial associada a miosite, lúpus eritematoso sistêmico associado a doença pulmonar intersticial, artrite reumatoide e doença pulmonar intersticial associada.

51.Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal e doença renal crônica.

52.Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou afecção é selecionada do grupo que consiste em esteato-hepatite não alcoólica, colangite biliar primária e colangite esclerosante primária.

Figura 1

Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀
3	A	43	B	72	C
4	B	44-E1	C	73	C
5	B	44-E2	C	74	C
6	C	45-E1	B	75	C
7-E2	C	45-E2	C	77	B
8-E1	B	46-E1	C	78	B
9	C	46-E2	C	79	C
10-E1	B	47	C	80	C
10-E2	C	48-E1	B	82	C
11-E1	A	50-E1	C	83	C
11-E2	C	50-E2	C	85	C
12-E1	B	51-E1	C	86	C
12-E2	C	51-E2	C	88	C
13-E1	B	52	B	90	C
13-E2	A	53-E2	C	91	B
14	A	54-E1	B	92	C
15	A	54-E2	B	93	C
16	B	55-E1	C	94	B
17	B	56-E1	C	95	B
18	B	56-E2	B	97	C
19	B	57	C	99	C
20	B	60	C	101	C
21	B	61	B	102	B
22	A	62-E1	B	103	C
23-E1	C	62-E2	B	107	C
23-E2	C	63	C	110	C
24-E1	B	64	C	111	B
24-E2	B	65	B	112	B
25	A	66	C	113	B
26	C	67	B	118	C
27	B	68	B	121	C
28	B	69	C	123	C
41	C	70	B	125	C
42	C	71	C		

$\alpha\text{v}\beta 6$ de IC₅₀: A: IC₅₀ < 0,1 μM ; B: 0,1 μM < IC₅₀ < 1 μM ; C: 1 μM < IC₅₀ < 10 μM .

Figura 1 (continuação)

Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀	Composto	$\alpha\text{v}\beta 6$ IC ₅₀
129-E1	A	154-E1	A	178-E2	B
129-E2	C	154-E2	B	179	B
130-E2	B	155-E1	B	180	B
131-E1	A	155-E2	A	181-E1	B
131-E2	C	156-E1	A	181-E2	C
132-E1	B	156-E2	C	182-E1	A
132-E2	B	157-E1	A	182-E2	B
133	A	157-E2	C	183-E1	B
134-E1	C	158-E1	C	183-E2	A
134-E2	B	158-E2	B	184-E1	A
135-E1	A	159-E1	B	184-E2	A
135-E2	C	160-E1	A	185-E1	B
136-E1	A	160-E2	C	185-E2	A
136-E2	B	161-E1	C	186-E1	C
137-E1	A	161-E2	A	186-E2	A
137-E2	C	162-E1	C	187-E1	B
138-E1	A	162-E2	A	187-E2	A
138-E2	C	163-E1	C	188-E1	A
139-E1	B	163-E2	A	188-E2	B
139-E2	C	164-E1	B	189-E1	C
140-E1	B	164-E2	C	189-E2	A
140-E2	C	165-E1	A	190-E1	C
141-E1	C	165-E2	C	190-E2	B
141-E2	B	166-E1	B	191-E1	A
142	B	166-E2	A	191-E2	A
143	B	167-E1	A	192-E1	C
144-E1	C	167-E2	B	192-E2	B
144-E2	B	168	A	193-E1	B
145	A	169	A	193-E2	B
146-E1	A	170-E1	A	194-E1	A
146-E2	C	170-E2	A	194-E2	C
147-E1	A	171-E1	B	195-E1	A
147-E2	C	171-E2	A	195-E2	B
148-E1	C	172-E1	B	196-E1	A
148-E2	B	172-E2	A	196-E2	C
149-E1	A	173-E1	A	197-E1	A
149-E2	A	173-E2	C	197-E2	B
150	A	174	A	198-E1	C
151-E1	A	175-E1	C	198-E2	A

151-E2	B	175-E2	A	199-E1	C
152-E1	A	176-E2	B	199-E2	A
152-E2	B	177-E1	B	200-E2	B
153-E1	A	177-E2	A	201-E1	B
153-E2	C	178-E1	B	201-E2	C

$\alpha\text{v}\beta 6$ de IC_{50} : A: $\text{IC}_{50} < 0,1 \mu\text{M}$; B: $0,1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$; C: $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$.

RESUMO

“INIBIDORES DE INTEGRINA (ALFA-V)(BETA-6)”

Trata-se de inibidores de moléculas pequenas de integrina $\alpha v\beta 6$ e métodos para usá-los no tratamento de várias doenças e afecções.