

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 421**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2019** **PCT/US2019/048737**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020** **WO20047207**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2019** **E 19856339 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2025** **EP 3843728**

54 Título: **Inhibidores de la integrina (alfa-v)(beta-6)**

30 Prioridad:

29.08.2018 US 201862724400 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2025

73 Titular/es:

MORPHIC THERAPEUTIC, INC. (100.00%)
35 Gatehouse Drive A2
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 027 421 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la integrina (alfa-v)(beta-6)

5 SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 62/724.400, presentada el 29 de agosto de 2018.

10 CAMPO TÉCNICO

[0002] La presente divulgación se refiere a compuestos químicos novedosos y métodos útiles para inhibir la integrina $\alpha v \beta 6$.

15 ANTECEDENTES

[0003] La familia de receptores de integrinas heterodiméricas modula la forma celular y la adhesión celular a la matriz extracelular en respuesta a señales extrínsecas e intrínsecas.

20 [0004] La señalización por integrinas controla la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la diferenciación celular y la migración celular.

25 [0005] El receptor de integrina puede señalar exclusivamente una célula bidireccionalmente, tanto "dentro-fuera" como "fuera-dentro". Así, median en la migración celular transmitiendo fuerzas desde la matriz extracelular al citoesqueleto y regulan la organización del citoesqueleto para lograr los cambios de forma necesarios durante la migración celular. Las integrinas unidas a RGD pueden unirse al TGF- β y activarlo, y recientemente se han visto implicadas en enfermedades fibróticas.

30 [0006] Las integrinas se expresan en la superficie de la mayoría de las células humanas. Su patología contribuye a un conjunto diverso de enfermedades humanas, incluyendo los trastornos plaquetarios, la aterosclerosis, el cáncer, la osteoporosis, la fibrosis, la neuropatía diabética del riñón, la degeneración macular y varias enfermedades autoinmunes y de inflamación crónica.

35 [0007] El papel de las integrinas como dianas farmacológicas está reconocido desde hace tiempo, y la Food and Drug Administration ha aprobado un total de seis inhibidores inyectables de integrinas para el tratamiento de varias indicaciones terapéuticas: enfermedad inflamatoria intestinal (Entyvio®, Tysabri®), esclerosis múltiple (Tysabri®), psoriasis (Raptiva®) y síndrome coronario agudo (Reopro®, Aggrastat®, Integrilin®). Sin embargo, ha habido una ausencia notable de éxito terapéutico con los inhibidores de integrina biodisponibles por vía oral.

40 [0008] De los 24 heterodímeros de integrina conocidos, por lo menos la mitad tienen relevancia en inflamación, fibrosis, oncología y enfermedad vascular. Hay una necesidad de nuevas clases de inhibidores de integrina. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de una molécula pequeña inhibidora de la integrina de $\alpha v \beta 6$ adecuada para la administración oral. La vía de administración oral es la preferida para la administración de moléculas pequeñas, ya que permite administrar un amplio intervalo de dosis, permite una cómoda autoadministración por parte del paciente, es adaptable a distintos regímenes de dosificación y no necesita ningún equipo especial. Por lo tanto, es importante identificar compuestos inhibidores de la integrina $\alpha v \beta 6$ que no sólo sean potentes en la diana biológica prevista, sino que también demuestren otras características relacionadas con la capacidad para que el compuesto sea absorbido en el organismo (por ejemplo, después de la administración oral) de manera terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de la integrina $\alpha v \beta 6$ pueden seleccionarse sobre la base tanto de la potencia como del rendimiento en un ensayo de permeabilidad in vitro (por ejemplo, evaluando la capacidad de los compuestos para atravesar una capa de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) desde el lado apical al basolateral (A->B)).

50 [0009] El documento WO 1999/030709 A1 divulga compuestos y derivados de los mismos como antagonistas del receptor de vitronectina.

55 [0010] Perkins James J et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 13, N° 24, páginas 4285-4288 (2003) divulgan una serie de antagonistas del receptor de $\alpha v \beta 3$ que contienen pirrolidinona para su uso en la reducción de la resorción ósea.

60 [0011] El documento US 6 017 926 A divulga compuestos y derivados de los mismos como antagonistas del receptor de integrina para su uso en la inhibición de la resorción ósea.

[0012] El documento WO 2018/089355 A1 divulga compuestos como antagonistas de las integrinas que contienen αv para su uso en el tratamiento de afecciones como la fibrosis patológica y el rechazo de trasplantes.

65

[0013] El documento WO 2018/160521 A2 divulga inhibidores de moléculas pequeñas de la integrina $\alpha\text{v}\beta 6$ para su uso en el tratamiento de afecciones como la fibrosis pulmonar idiopática y la nefropatía diabética.

SUMARIO

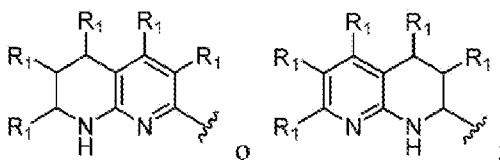
[0014] Los solicitantes han descubierto compuestos inhibidores de la integrina $\alpha\text{v}\beta 6$ novedosos y han evaluado la posesión, el rendimiento y la utilidad de ejemplos representativos de tales compuestos, tanto para la potencia bioquímica (por ejemplo, usando el ensayo del Ejemplo 12 para evaluar ensayos de polarización de fluorescencia de compuestos para la unión $\alpha\text{v}\beta 6$) como propiedades de permeabilidad in vitro (por ejemplo, usando el ensayo del Ejemplo 13 para evaluar la permeabilidad MDCK).

[0015] En general, la presente divulgación se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I):



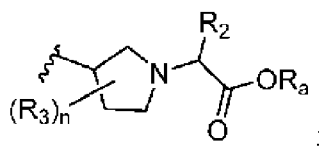
en donde:

A es



B es alquileo, -alquileo-(O) -alquileo-N(R)C(O)-, -alquileo-(heterociclilo)-C(O)-, -alquileo-C(O)N(R)-, -alquileo-C(O)-, -alquileo-N(R)-, -alquileo-N(R)C(O)N(R)-, -alquileo-N(R)SO₂-, -alquileo-(arilo)-, -alquileo-(heterociclilo)-, -alquileo-(heterociclilo)-alquileo-, -aril-alquileo-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-, - (heterociclilo)-alquileo-, -heterociclilo-alquileo-N(R)C(O)-; -heterociclilo-C(O)N(R)-, -O-heterociclilo-, -alquileo-O-; -heterociclilo-C(O)-; -cicloalquileo-, -cicloalquileo-O-; -alquileo-C*(H)(F)-, -alquileo-C*(F)₂-, -alquileo-C(H)(F)C*(H)₂-, o -alquileo-C(F)₂C*(H)₂-,

C es



R es H, alquilo o arilo;

R_1 es independientemente H, alquilo, haluro, alcoxi, CF_3 , OH, alquileo-OH, NO_2 , - N(H)R, o NH_2 ;

R_2 es un heterociclilo bicíclico sustituido o no sustituido, en donde por lo menos un átomo del anillo del heterociclilo bicíclico es O;

R_3 se selecciona independientemente entre H, haluro, CF_3 , alquilo, alquileo-alcoxi, arilo, hidroxilo y alcoxi;

R_a es H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquileo-O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, o $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquileo-O-C(O)O $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

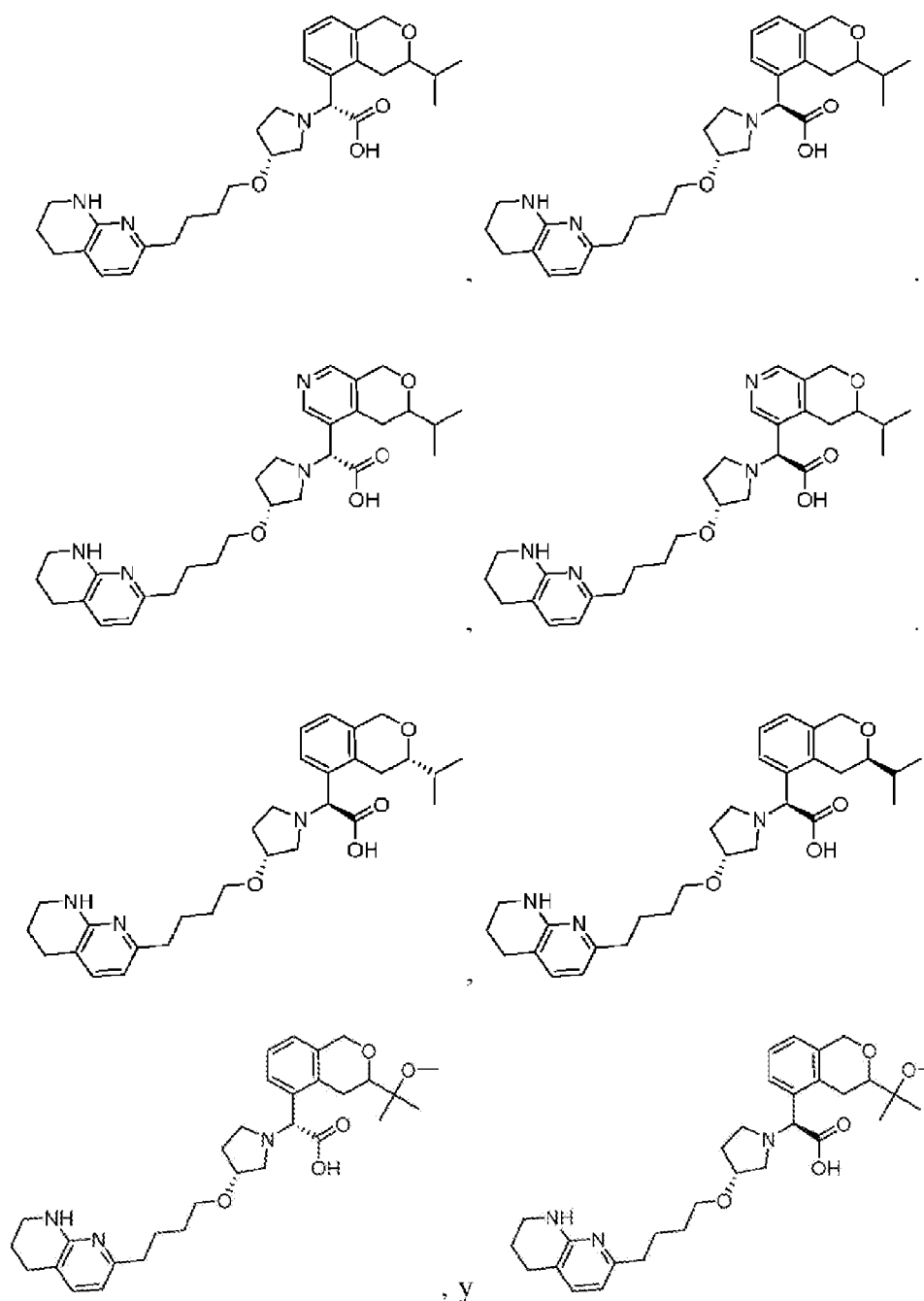
* denota el punto de unión de B a C; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] Específicamente, la invención se refiere a los compuestos específicos definidos en las reivindicaciones.

[0017] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



[0018] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la presente para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por amianto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca que comprende el paso de: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0019]

La **Figura 1** representa una tabla que resume la inhibición de la integrina $\alpha\text{v}\beta 6$ por compuestos ejemplares medida

en un ensayo de polarización de fluorescencia.

La **Figura 2** muestra una tabla que resume las propiedades de permeabilidad de compuestos ejemplares medidas en un ensayo *in vitro* con MDCK del Ejemplo 13.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0020] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos que inhiben la integrina $\alpha v \beta 6$. En ciertas realizaciones, los compuestos son selectivos para la integrina $\alpha v \beta 6$.

10 [0021] Los compuestos serán útiles para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por amianto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica o fibrosis cardíaca.

DEFINICIONES

20 [0022] Por conveniencia, antes de una descripción más detallada de la presente invención, se recogen aquí ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y entenderse como lo haría una persona experta en la técnica. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por una persona experta en la técnica.

25 [0023] Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación y a lo largo de la memoria descriptiva se definen ciertos términos y frases.

[0024] Los artículos "un" y "uno" se usan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

30 [0025] Debe entenderse que la frase "y/o", como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, significa "cualquiera o ambos" de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes conjuntamente en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros. Los múltiples elementos enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así unidos. Opcionalmente, puede haber otros elementos distintos de los identificados específicamente por la cláusula "y/o" en, ya estén relacionados o no con los elementos identificados específicamente. Así, como ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con un lenguaje abierto como "que comprende" puede referirse, en una realización, sólo a A (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, sólo a B (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en otra realización, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

40 [0026] Como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que "o" tiene el mismo significado que "y/o", como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, al separar elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de por lo menos uno, pero también incluyendo más de uno, de un número o lista de elementos y, opcionalmente, elementos adicionales no enumerados en la lista. Sólo los términos que indiquen claramente lo contrario, como "sólo uno de" o "exactamente uno de", o, cuando se use en las reivindicaciones, "consistente en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, sólo se interpretará que el término "o", como se usa en la presente, indica alternativas excluyentes (es decir, "uno u otro pero no ambos") cuando vaya precedido de términos de exclusividad, como "cualquiera de los dos", "uno de", "sólo uno de" o "exactamente uno de". "Que consiste esencialmente en", cuando se use en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario tal y como se usa en el campo del derecho de patentes.

50 [0027] Como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que la frase "por lo menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, significa por lo menos un elemento seleccionado de entre uno o más de los elementos de la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente por lo menos uno de todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos y sin excluir ninguna combinación de elementos de la lista de elementos. Esta definición también permite que, opcionalmente, puedan estar presentes elementos distintos de los elementos identificados específicamente en la lista de elementos a los que se refiere la frase "por lo menos uno", ya estén relacionados o no con los elementos identificados específicamente. Así, como ejemplo no limitativo, "por lo menos uno de A y B" (o, equivalentemente, "por lo menos uno de A o B", o, equivalentemente "por lo menos uno de A y/o B") puede referirse, en una realización, a por lo menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, sin B presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a por lo menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B, sin que esté presente A (y que opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); en otra realización más, a por lo menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, y por lo menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B (e incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

[0028] También debe entenderse que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquier método divulgado en la presente que incluya más de un paso o acto, el orden de los pasos o actos del método no se limita necesariamente al orden en que se mencionan los pasos o actos del método.

[0029] En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases transicionales como "que comprende", "que incluye", "que lleva", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que retiene", "compuesto de" deben entenderse como abiertas, es decir, que significan que incluyen pero no se limitan a. Únicamente las frases transicionales "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" serán frases transicionales cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111.03.

[0030] Ciertos compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, los diastereómeros, los isómeros (*D*), los isómeros (*L*), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como si estuviesen dentro del alcance de la invención. En un sustituyente como un grupo alquilo puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales. Todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, se incluyen en la presente invención.

[0031] Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como el amino, o un grupo funcional ácido, como el carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

[0032] Se entenderá que las estructuras representadas en la presente también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos producidos por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

[0033] El término "profármaco", como se usa en la presente, abarca compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos. Un método común para elaborar un profármaco es incluir las fracciones seleccionadas que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped.

[0034] La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, que interviene en el transporte de la sustancia química en cuestión desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, no perjudicial para el paciente y sustancialmente no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; (2) almidones, como el almidón de maíz y el almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y el acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como la manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; (10) glicoles, como el propilenglicol; (11) polioles, como la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; (12) ésteres, como el oleato de etilo y el laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención no son pirogénicas, es decir, no inducen elevaciones significativas de la temperatura cuando se administran a un paciente.

[0035] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicos del compuesto o compuestos. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto o compuestos, o haciendo reaccionar por separado un compuesto o compuestos purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

[0036] En otros casos, los compuestos útiles en la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En estos casos, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de un compuesto o compuestos. Estas sales pueden prepararse de igual manera in situ durante el aislamiento y purificación final del compuesto o compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto o compuestos purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y piperazina (véase, por ejemplo, Berge et al., mencionado anteriormente).

[0037] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" (o "cantidad eficaz") de un compuesto con respecto a su uso en el tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un humano) alivia un síntoma, mejora una afección o ralentiza la aparición de las condiciones de la enfermedad de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

[0038] El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocido en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones en cuestión. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

[0039] El término "paciente" se refiere a un mamífero que necesita un tratamiento particular. En ciertas realizaciones, un paciente es un primate, canino, felino o equino. En ciertas realizaciones, un paciente es un humano.

[0040] Una cadena alifática comprende las clases de alquilo, alqueno y alquino definidas a continuación. Una cadena alifática lineal se limita a fracciones de la cadena de carbono no ramificadas. Como se usa en la presente, el término "grupo alifático" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal, ramificada o cíclica e incluye grupos alifáticos saturados e insaturados, como un grupo alquilo, un grupo alqueno o un grupo alquino.

[0041] "Alquilo" se refiere a una fracción de cadena de carbono totalmente saturada, cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada, que tiene el número de átomos de carbono especificado, o hasta 30 átomos de carbono si no se especifica nada. Por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono se refiere a las fracciones como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y aquellas fracciones que son isómeros posicionales de estas fracciones. El alquilo de 10 a 30 átomos de carbono incluye decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosilo y tetracosilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas lineales, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas), y más preferiblemente 20 o menos. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0042] Como se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de carbonos, por ejemplo de 2 a 12 átomos de carbono, que contiene dos puntos de unión al resto del compuesto en su cadena de carbono más larga. Ejemplos no limitativos de grupos alqueno incluyen metileno -(CH₂)-, etileno -(CH₂CH₂)-, n-propileno -(CH₂CH₂CH₂)- e isopropileno -(CH₂CH(CH₃))- . Los grupos alqueno pueden ser una fracción de cadena de carbono cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

[0043] "Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos o con puente o espirocíclicos, o policíclicos, cada uno teniendo de 3 a 12 átomos de carbono. De igual manera, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen de 3 a 6 carbonos en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0044] A menos que se especifique de otro modo el número de carbonos, "alquilo inferior", como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura de cadena principal, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De igual manera, el "alqueno inferior" y el "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares. A lo largo de la solicitud, los grupos alquilo preferidos son los alquilos inferiores. En ciertas realizaciones, un sustituyente designado en la presente como alquilo es un alquilo inferior.

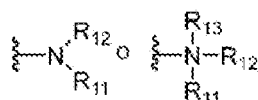
[0045] "Alqueno" se refiere a cualquier fracción de cadena de carbono insaturada, cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada, que tenga el número de átomos de carbono especificado, o hasta 26 átomos de carbono si no se

especifica ninguna limitación en el número de átomos de carbono; y que tenga uno o más enlaces dobles en la fracción. El alqueno de 6 a 26 átomos de carbono se ejemplifica mediante hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno, pentadeceno, hexadeceno, heptadeceno, octadeceno, nonadeceno, eicoseno, heneicoseno, docoseno,tricoseno y tetracoseno, en sus varias formas isoméricas, donde el enlace o enlaces insaturados pueden estar situados en cualquier parte de la fracción y pueden tener la configuración (Z) o (E) alrededor del enlace doble o enlaces dobles.

[0046] "Alquino" se refiere a fracciones de hidrocarbilo del ámbito del alqueno, pero que tienen uno o más enlaces triples en la fracción.

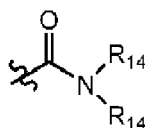
[0047] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene una fracción de azufre unida al mismo. En ciertas realizaciones, la fracción "alquilo" está representada por uno de -(S)-alquilo, -(S)-alqueno, -(S)-alquino y -(S)-(CH₂)_m-R¹, en donde m y R¹ se definen a continuación. Los grupos alquilo representativos incluyen metilo y etilo. Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" como se usan en la presente se refieren a un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene una fracción de oxígeno unida al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y terc-butoxi. Un "éter" son dos hidrocarburos enlazados covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que ese alquilo sea un éter es o se asemeja a un alcoxilo, como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-(CH₂)_m-R₁₀, donde m y R₁₀ se describen a continuación.

[0048] Los términos "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, una fracción que puede representarse mediante las fórmulas:



en donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH₂)_m-R₁₀, o R₁₁ y R₁₂ tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R₁₀ representa un alqueno, un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo o un policiclilo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertas realizaciones, sólo uno de R₁₁ o R₁₂ puede ser un carbonilo, por ejemplo, R₁₁, R₁₂ y el nitrógeno juntos no forman una imida. En ciertas realizaciones, R₁₁ y R₁₂ (y opcionalmente R₁₃) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, o -(CH₂)_m-R₁₀. Así, el término "alquilamina", como se usa en la presente, significa un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo, es decir, por lo menos uno de R₁₁ y R₁₂ es un grupo alquilo. En ciertas realizaciones, un grupo amino o una alquilamina es básico, lo que significa que tiene un ácido conjugado con un pK_a > 7,00, es decir, las formas protonadas de estos grupos funcionales tienen un pK_{aS} con respecto al agua por encima de aproximadamente 7,00.

[0049] El término "amida", como se usa en la presente, se refiere a un grupo



en donde cada R₁₄ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R₁₄ tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

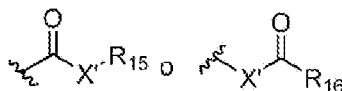
[0050] El término "arilo", como se usa en la presente, incluye grupos aromáticos de un solo anillo, sustituidos o no sustituidos, de 3 a 12 miembros en los que cada átomo del anillo es carbono (es decir, arilo carbocíclico) o en donde uno o más átomos son heteroátomos (es decir, heteroarilo). Preferiblemente, los grupos arilo incluyen anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 6 a 10 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol y anilina. Los grupos heteroarilo incluyen estructuras de anillos de 3 a 12 miembros aromáticos sustituidos o no sustituidos, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. El arilo y el heteroarilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Cada caso de un grupo arilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 4 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, de 1 a 2 sustituyentes o sólo 1 sustituyente. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino,

cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, fracciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (como trifluometilo), ciano, o similares. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el grupo arilo puede ser un arilo C₅-C₁₂ no sustituido y en ciertas realizaciones, el grupo arilo puede ser un arilo C₅-C₁₀ sustituido.

[0051] El término "halo", "haluro" o "halógeno", como se usa en la presente, significa halógeno e incluye, por ejemplo, y sin estar limitado a ello, flúor, cloro, bromo y yodo, tanto en formas radiactivas como no radiactivas. En una realización preferida, el halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

[0052] Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazán, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas y sultonas. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con los sustituyentes descritos anteriormente como, por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, sulfamoilo, sulfinilo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una fracción aromática o heteroaromática, -CF₃ y -CN.

[0053] El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye las fracciones que pueden representarse mediante la fórmula:

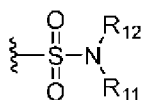


en donde X' es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R₁₅ representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH₂)_m-R₁₀ o una sal farmacéuticamente aceptable, R₁₆ representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o -(CH₂)_m-R₁₀, donde m y R₁₀ son como se han definido anteriormente. Donde X' es un oxígeno y R₁₅ o R₁₆ no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Donde X' es un oxígeno, y R₁₅ es como se ha definido anteriormente, la fracción se denomina en la presente grupo carboxilo, y particularmente cuando R₁₅ es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X' es un oxígeno, y R₁₆ es un hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se sustituye por un azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarbonilo". Cuando X' es un azufre y R₁₅ o R₁₆ no es hidrógeno, la fórmula representa un grupo "tioéster". Cuando X' es un azufre y R₁₅ es un hidrógeno, la fórmula representa un grupo "ácido tiocarboxílico". Cuando X' es un azufre y R₁₆ es un hidrógeno, la fórmula representa un grupo "tioformiato". Por otro lado, cuando X' es un enlace y R₁₅ no es un hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X' es un enlace y R₁₅ es un hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

[0054] Como se usa en la presente, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en la presente. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A efectos de la presente invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No se pretende que la presente invención esté limitada en modo alguno por los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente transformaciones como reordenamiento, ciclización, eliminación, etc.

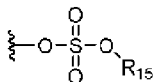
[0055] Como se usa aquí, el término "nitro" significa -NO₂; el término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br, o -I; el término "sulfhidrilo" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; el término "sulfonilo" significa -SO₂-; el término "azido" significa -N₃; el término "ciano" significa -CN; el término "isocianato" significa -NCO; el término "tiocianato" significa -SCN; el término "isotiocianato" significa -NCS; y el término "cianato" significa -OCN.

[0056] El término "sulfamoilo" está reconocido en la técnica e incluye una fracción que puede estar representada por la fórmula:



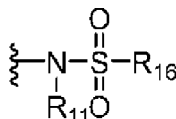
5 en la que R₁₁ y R₁₂ son como se han definido anteriormente.

[0057] El término "sulfato" está reconocido en la técnica e incluye una fracción que puede estar representada por la fórmula:



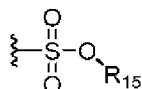
15 en la que R₁₅ es como se ha definido anteriormente.

[0058] El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica e incluye una fracción que puede estar representada por la fórmula:



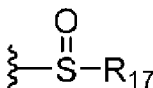
25 en la que R₁₁ y R₁₆ son como se han definido anteriormente.

[0059] El término "sulfonato" está reconocido en la técnica e incluye una fracción que puede estar representada por la fórmula:



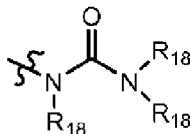
30 en la que R₁₅ es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

[0060] Los términos "sulfoxido" o "sulfinilo", como se usan en la presente, se refieren a una fracción que puede estar representada por la fórmula:



40 en la que R₁₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquínilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo o arilo.

[0061] El término "urea" está reconocido en la técnica y puede estar representado por la fórmula general



50 en donde cada R₁₈ representa independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, como alquilo, o cualquier aparición de R₁₈ tomada junto con otro y el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

[0062] Como se usa en la presente, se pretende que la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, sea independiente de su definición en otra parte de la misma estructura.

[0063] El término "sustituido" se refiere a fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente una transformación como por reordenación, ciclización, eliminación, etc. Como se usa en la presente, se contempla que el

término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A efectos de la presente invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoil, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o una fracción aromática o heteroaromática. En realizaciones preferidas, los sustituyentes en los alquilos sustituidos se seleccionan entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, carbonilo, ciano o hidroxilo. En realizaciones más preferidas, los sustituyentes en los alquilos sustituidos se seleccionan entre flúor, carbonilo, ciano o hidroxilo. Los expertos en la materia entenderán que los sustituyentes pueden ser sustituidos, si procede. A menos que se indique específicamente "no sustituido", se entiende que las referencias a las fracciones químicas en la presente incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o fracción "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

[0064] A efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986-87, interior de la cubierta.

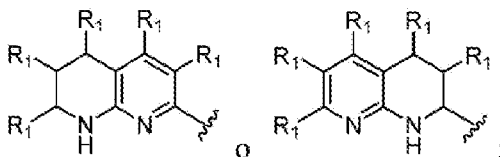
COMPUESTOS EJEMPLARES DE LA DIVULGACIÓN

[0065] En general, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I:



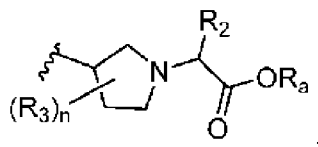
en donde:

A es



B es alquileo, -alquileo-(O) -alquileo-N(R)C(O)-, -alquileo-(heterociclilo)-C(O)-, -alquileo-C(O)N(R)-, -alquileo-C(O)-, -alquileo-N(R)-, -alquileo-N(R)C(O)N(R)-, -alquileo-N(R)SO₂-, -alquileo-(arilo)-, -alquileo-(heterociclilo)-, -alquileo-(heterociclilo)-alquileo-, -aril-alquileo-N(R)C(O)-; -aril-C(O)N(R)-, -aril-N(R)C(O)-, - (heterociclilo)-alquileo-, -heterociclilo-alquileo-N(R)C(O)-; -heterociclilo-C(O)N(R)-, -O-heterociclilo-, -alquileo-O-, -heterociclilo-C(O)-; -cicloalquileo-, -cicloalquileo-O-, -alquileo-C*(H)(F)-, -alquileo-C*(F)₂-, -alquileo-C(H)(F)C*H₂-, o -alquileo-C(F)₂C*H₂;

C es



R es H, alquilo o arilo;

R₁ es independientemente H, alquilo, haluro, alcoxi, CF₃, OH, alquileo-OH, NO₂, -N(H)R, o NH₂;

R₂ es un heterociclilo bicíclico sustituido o no sustituido, en donde por lo menos un átomo del anillo del heterociclilo bicíclico es O;

R₃ se selecciona independientemente entre H, haluro, CF₃, alquilo, alquileo-alcoxi, arilo, hidroxilo y alcoxi;

R_a es H, (C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquileo-O-(C₁-C₆)alquilo, o -(C₁-C₆)alquileo-O-C(O)O(C₁-C₆)alquilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

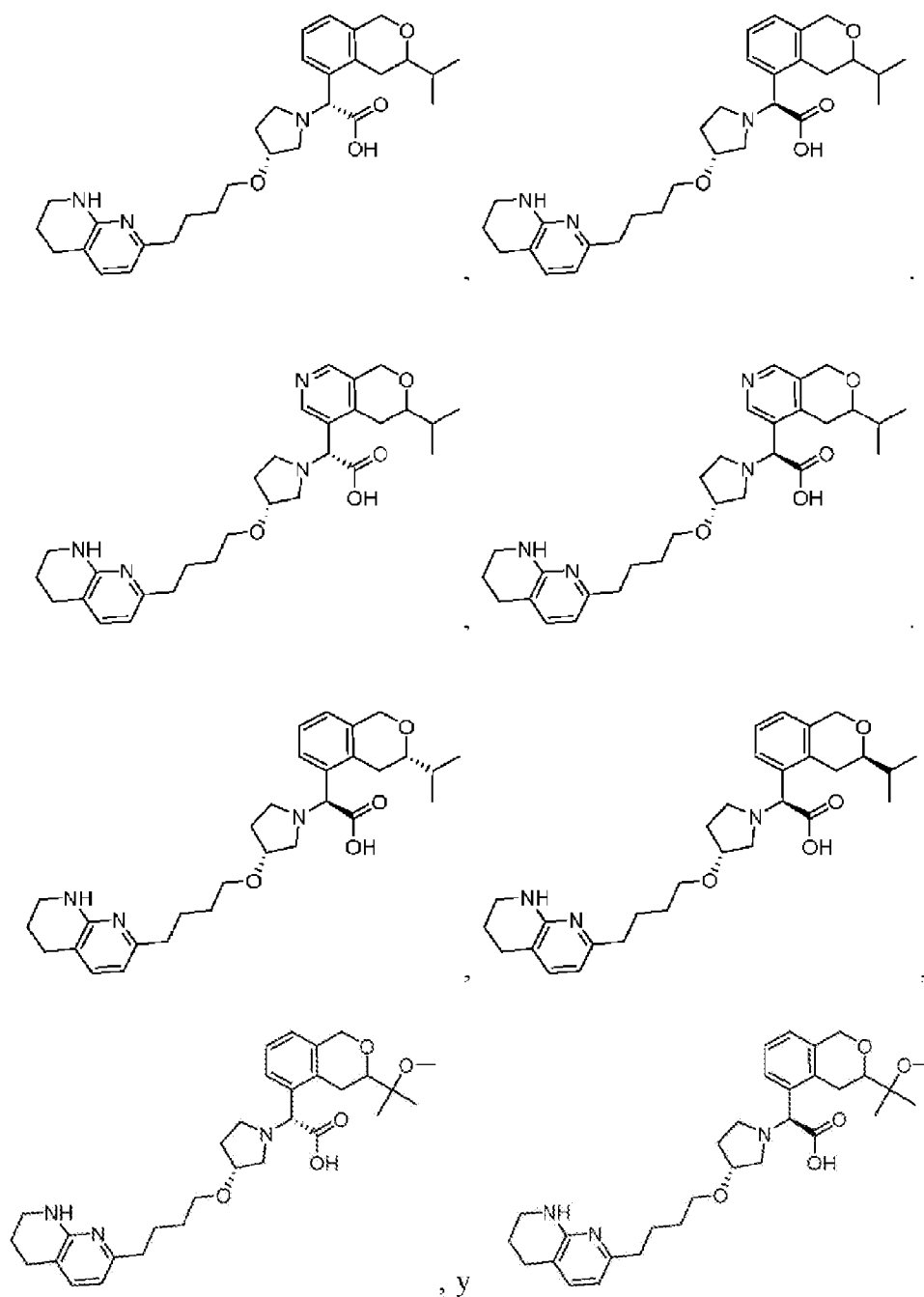
* denota el punto de unión de B a C; y

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

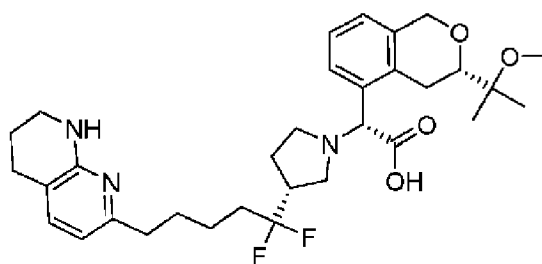
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención se define mediante las reivindicaciones.

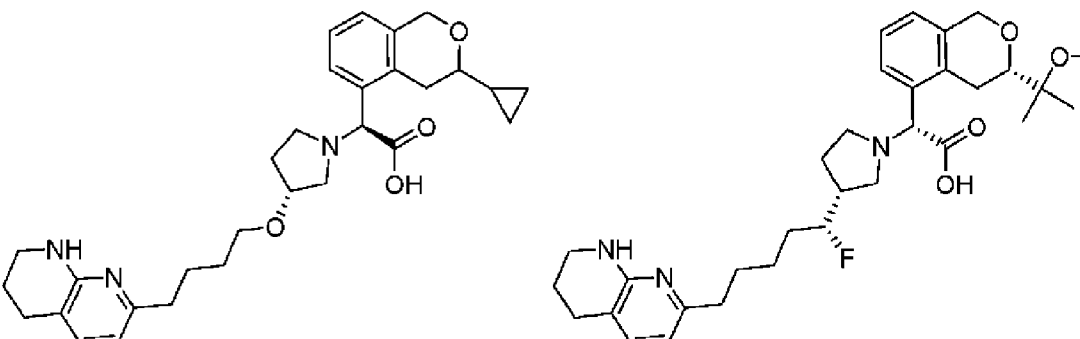
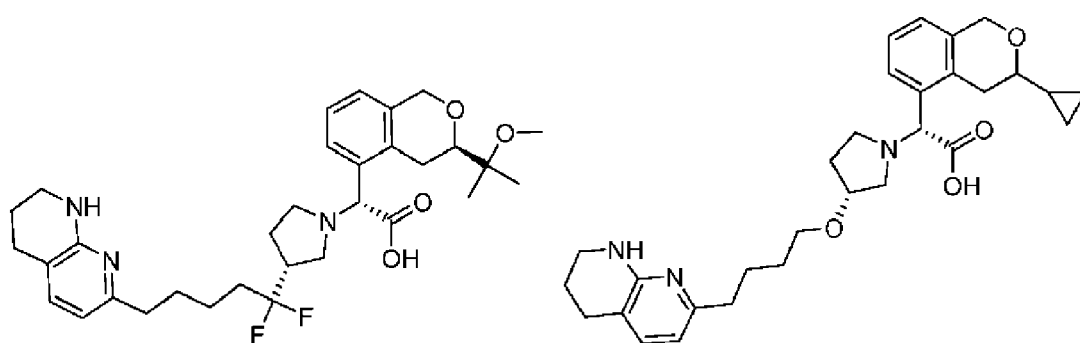
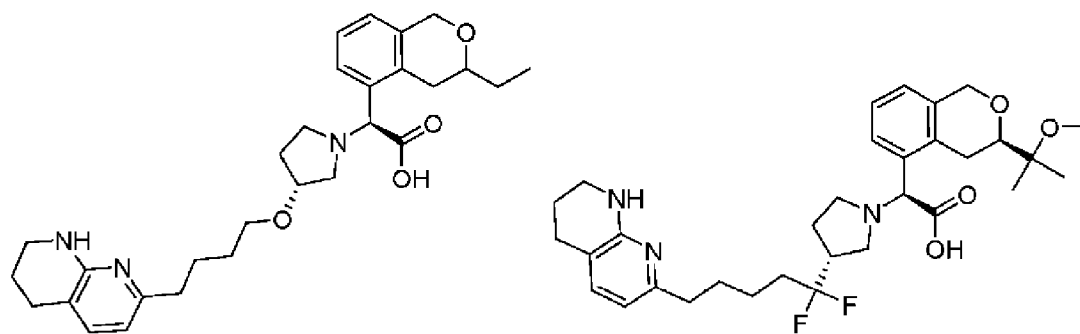
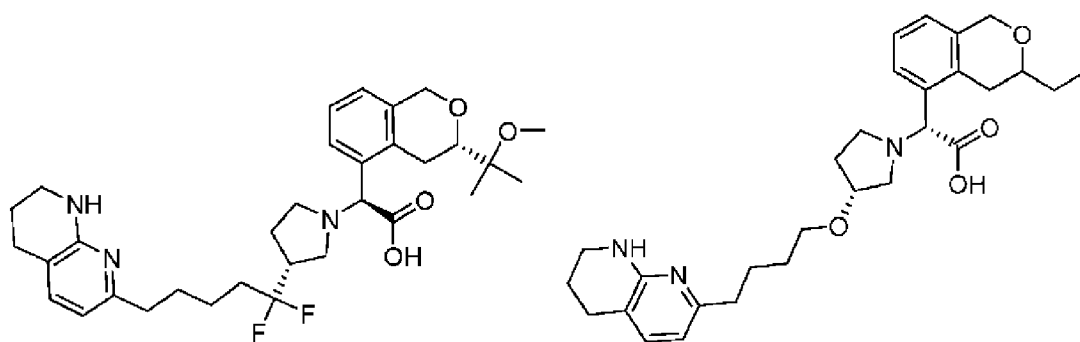
[0066] Por lo tanto, la invención se refiere particularmente a los compuestos específicos de Fórmula (I) enumerados en las reivindicaciones.

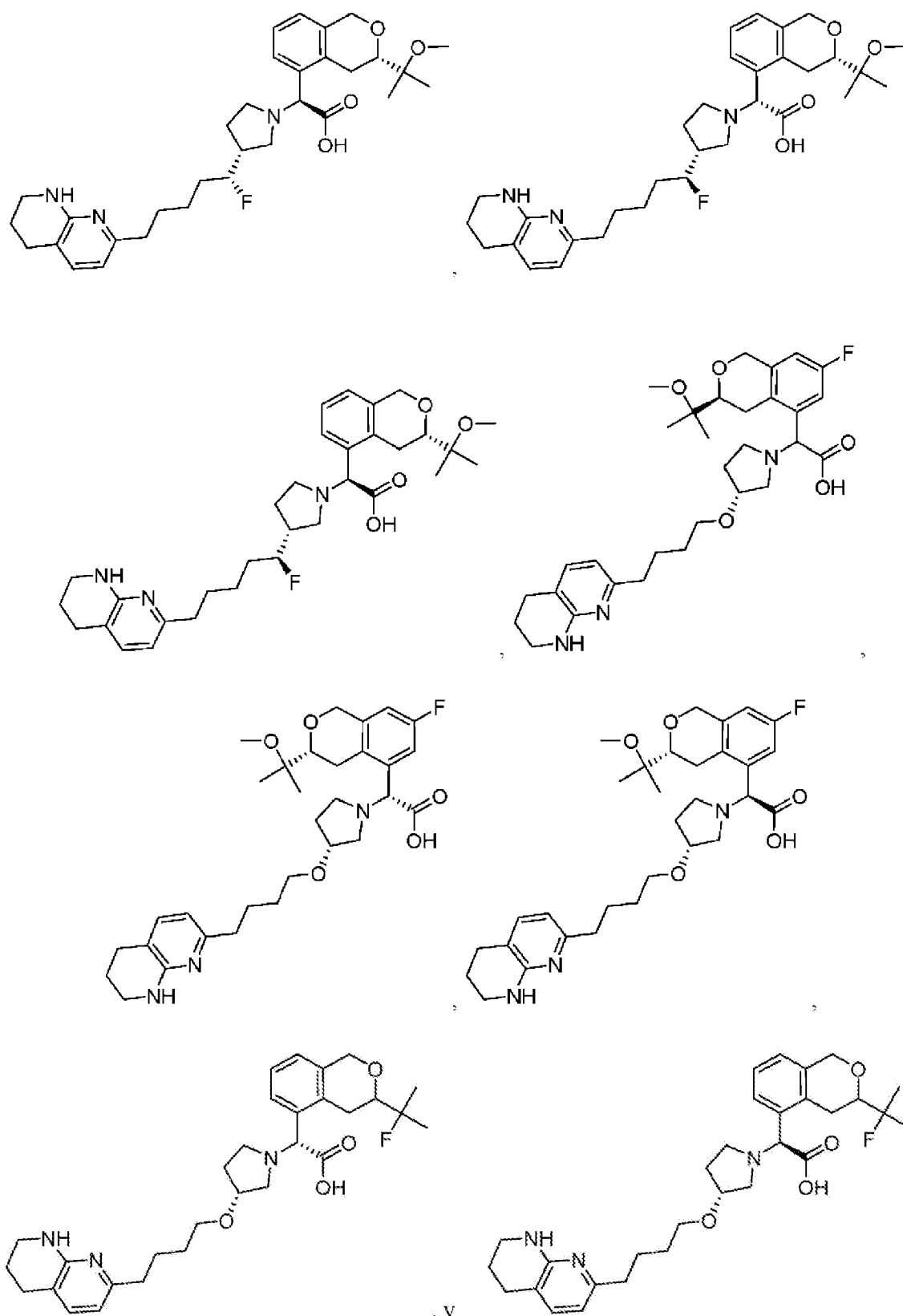
[0067] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



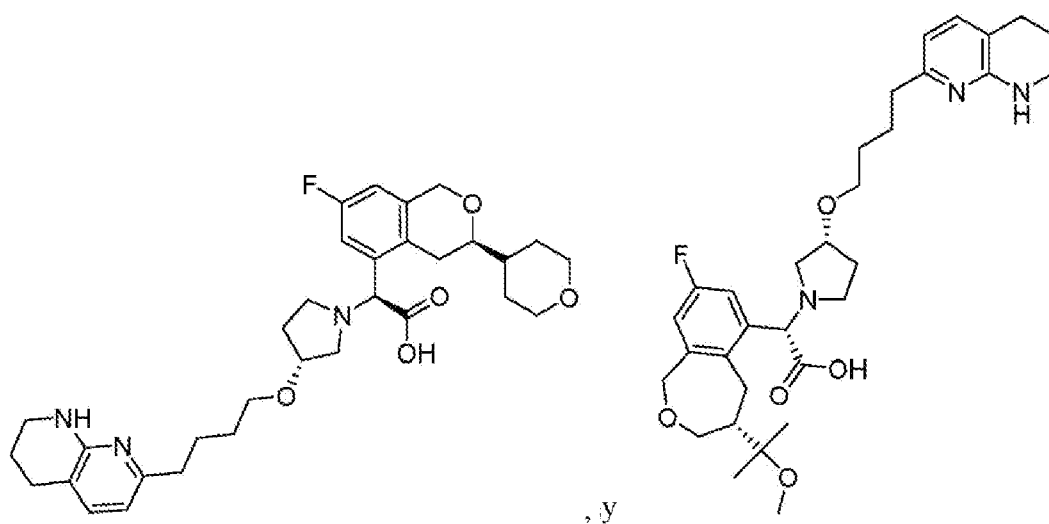
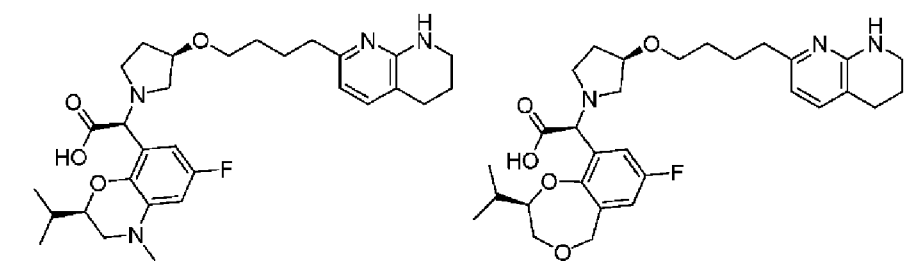
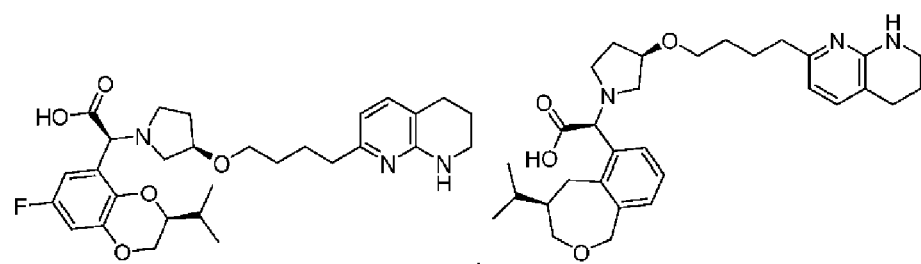
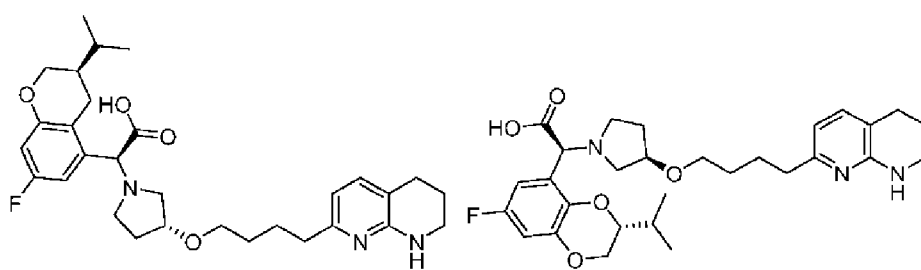
[0068] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



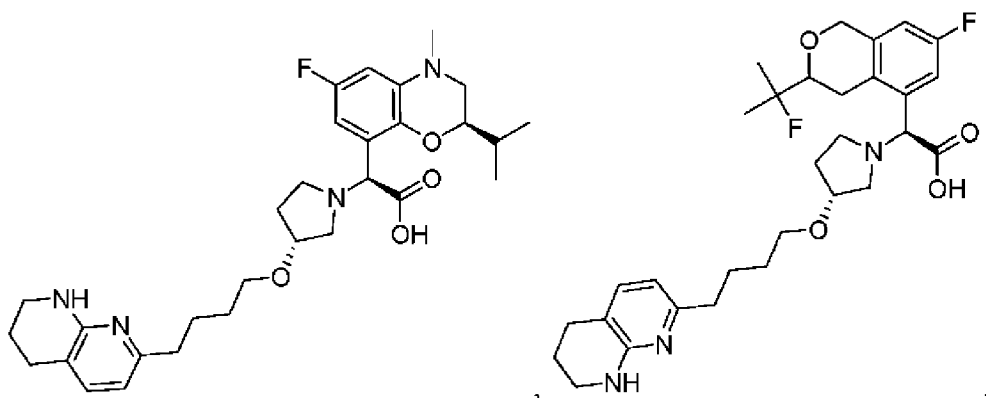
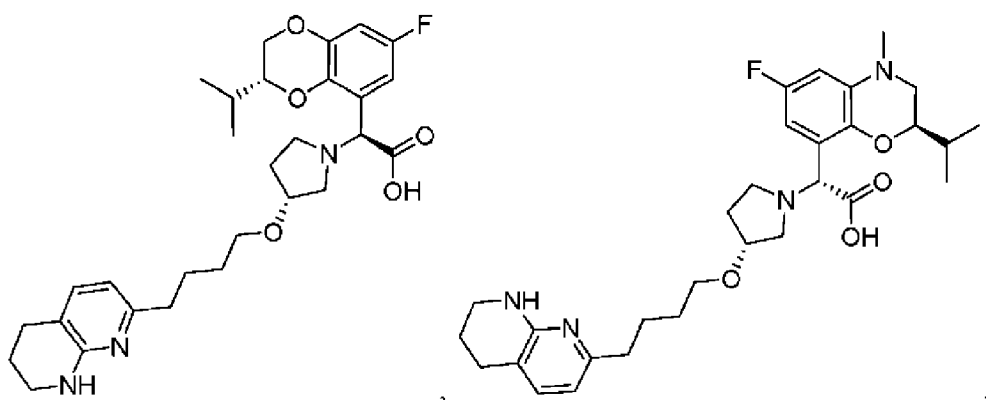
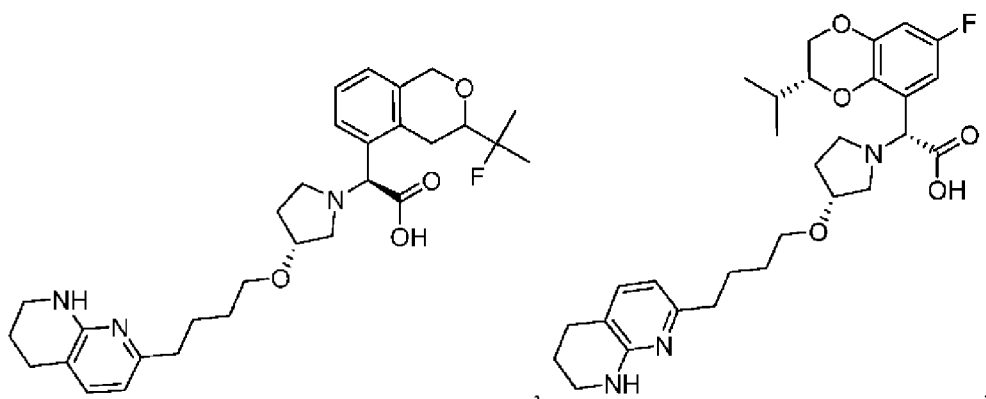
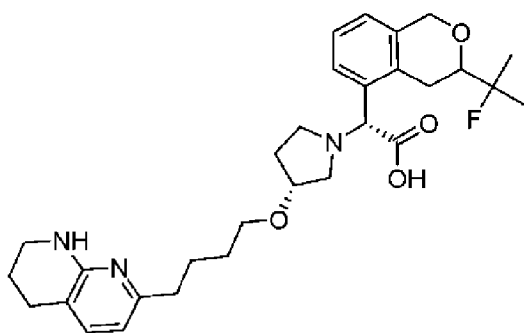


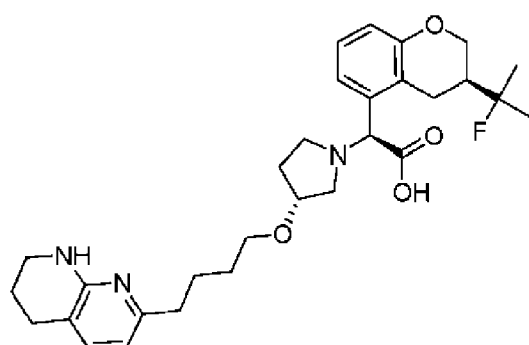
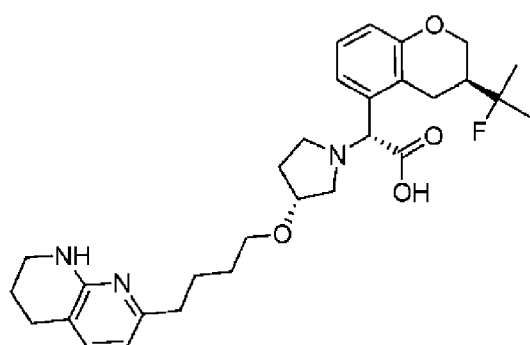
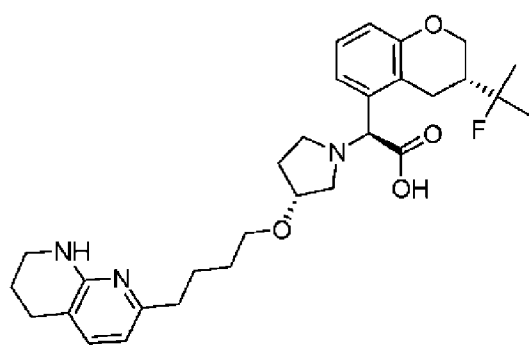
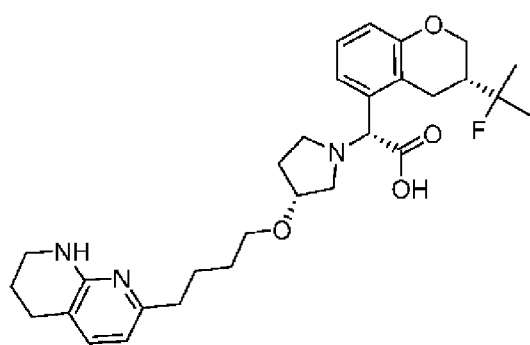
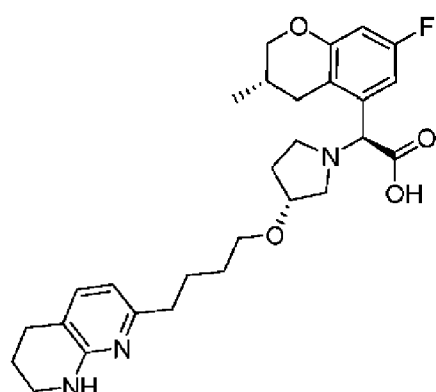
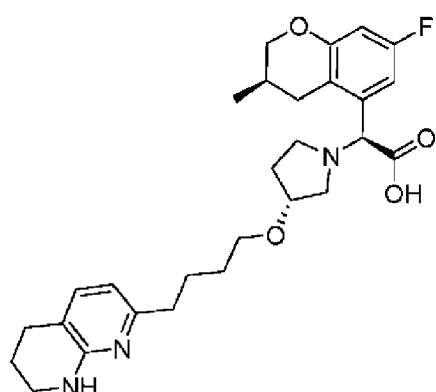
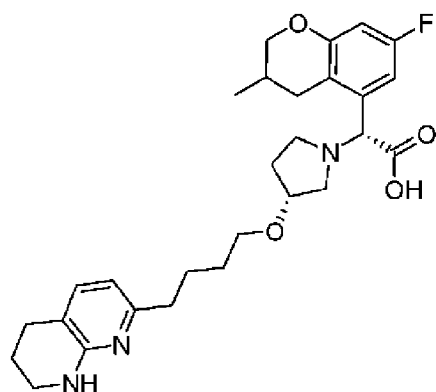
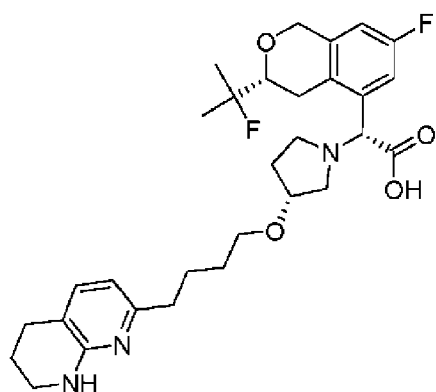


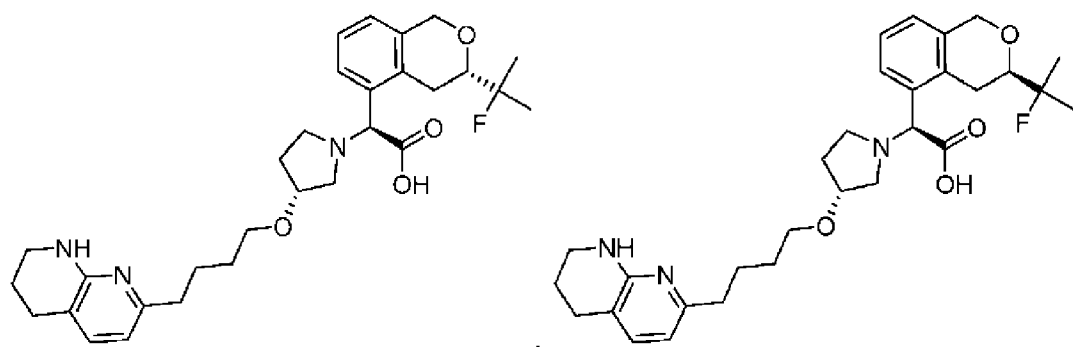
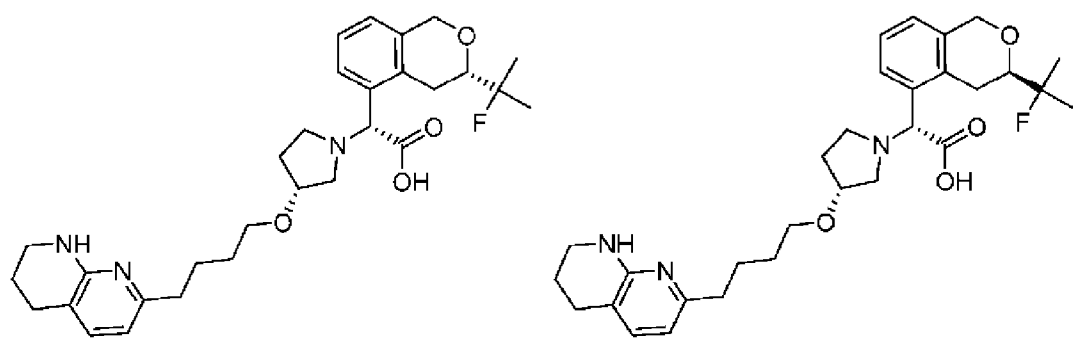
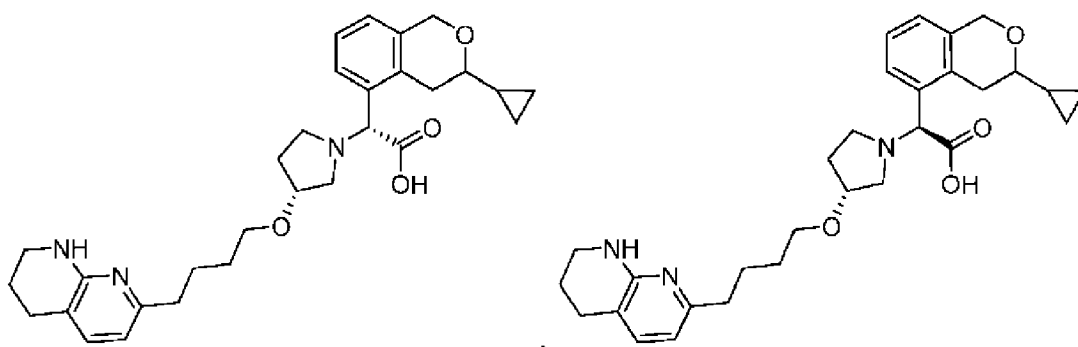
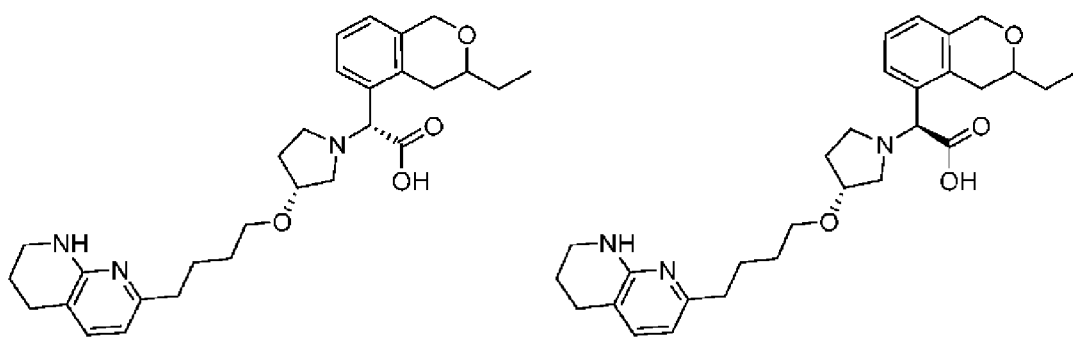
[0069] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



[0070] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

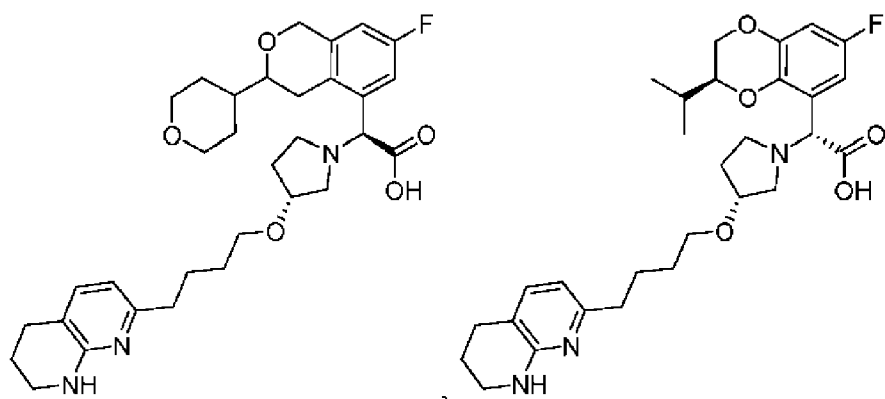
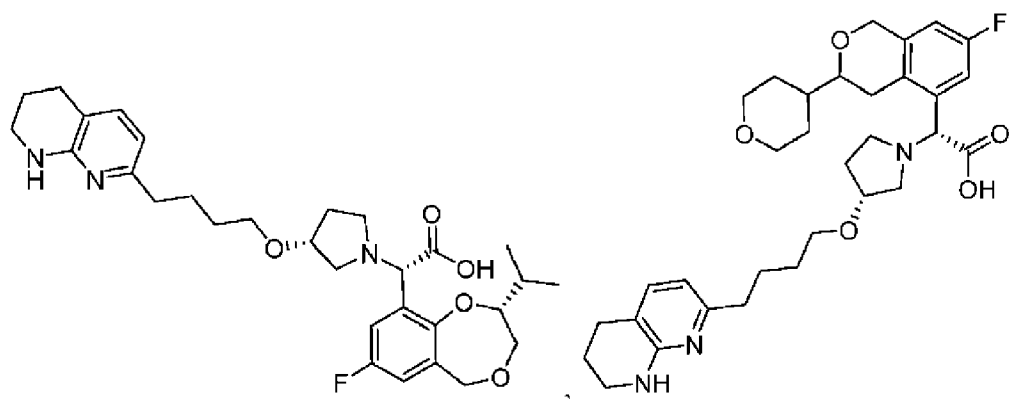
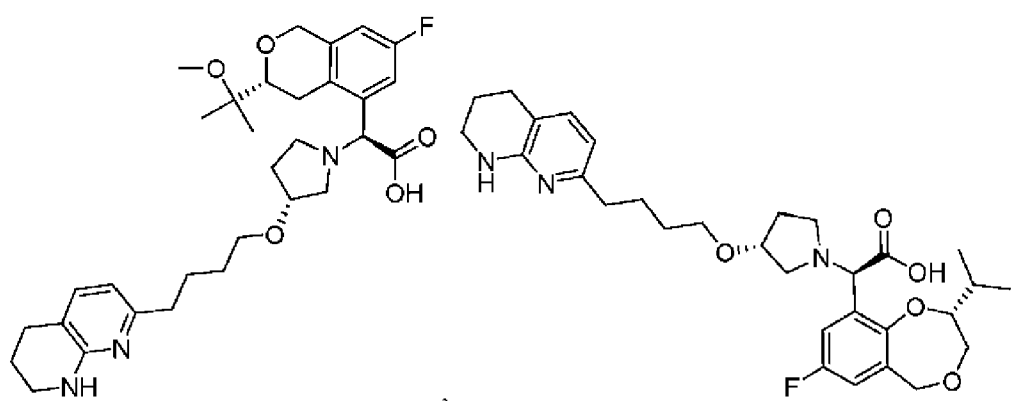
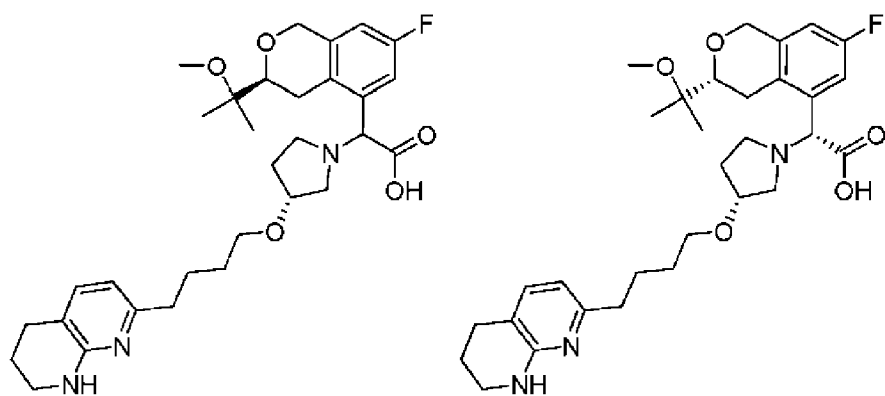






60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

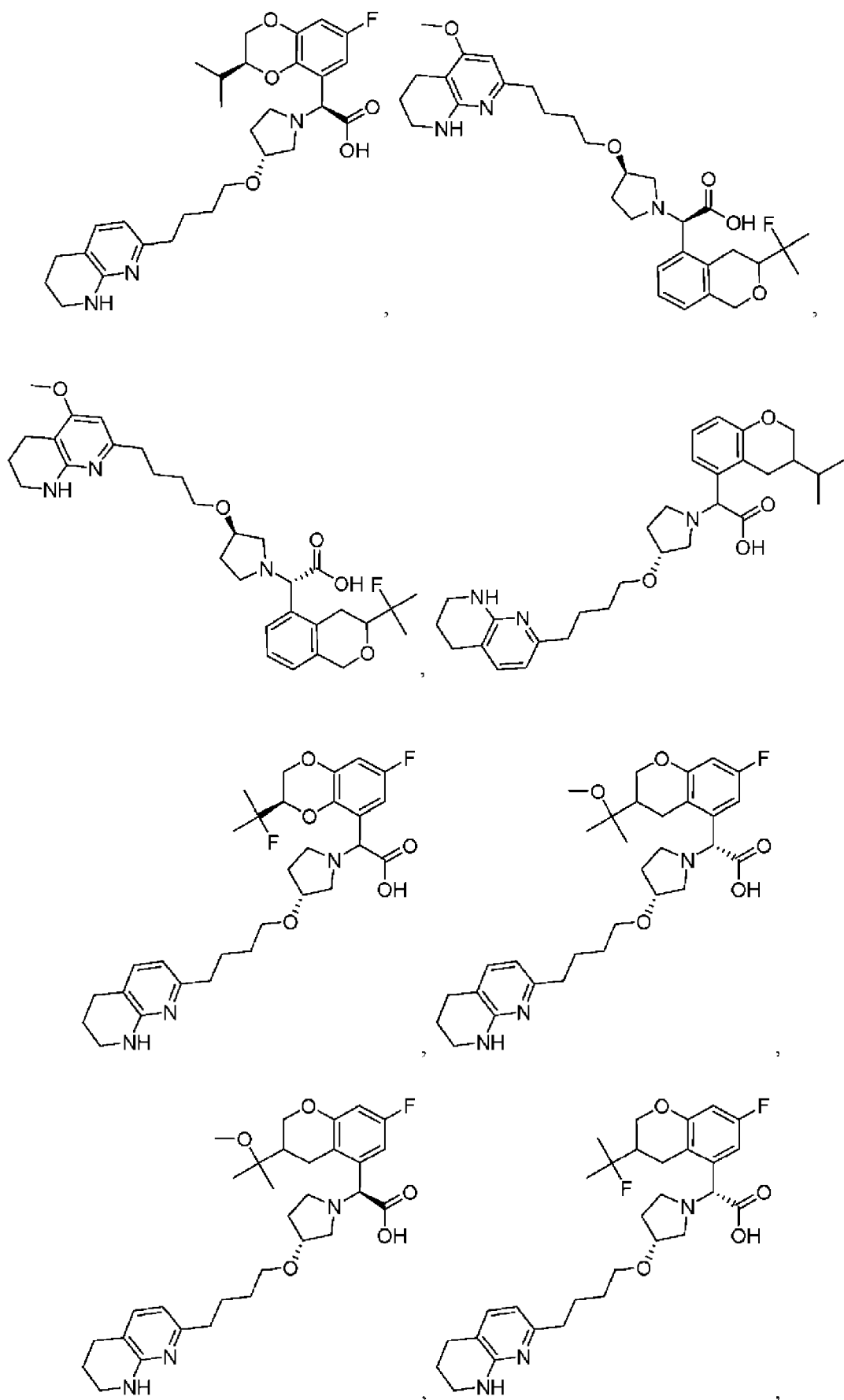
45

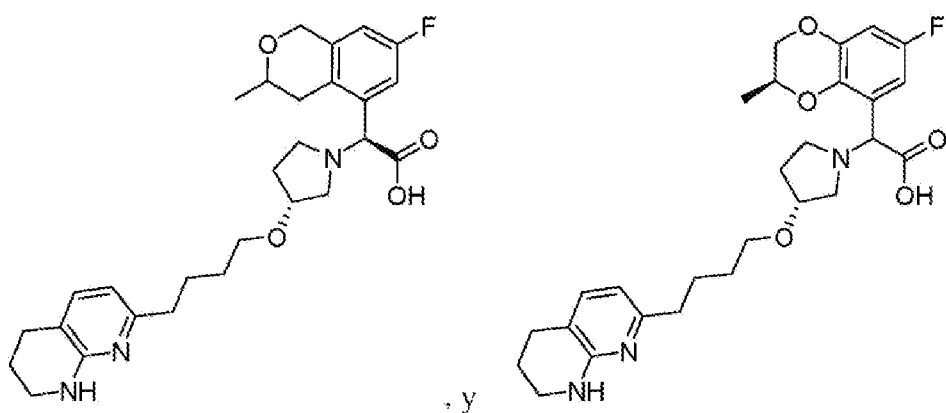
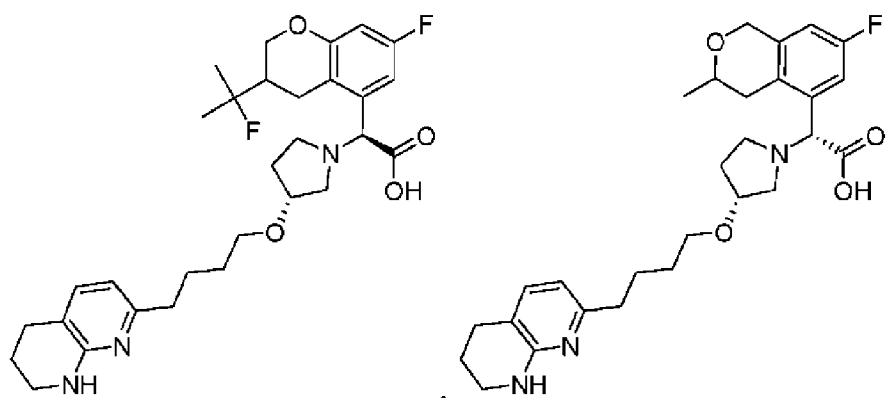
50

55

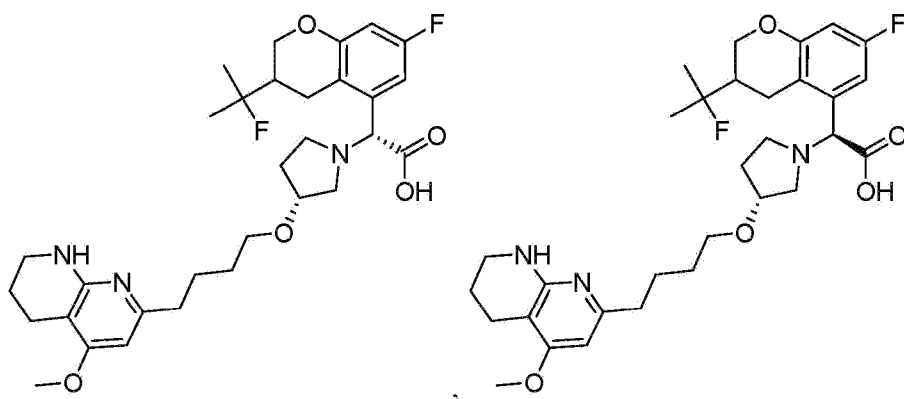
60

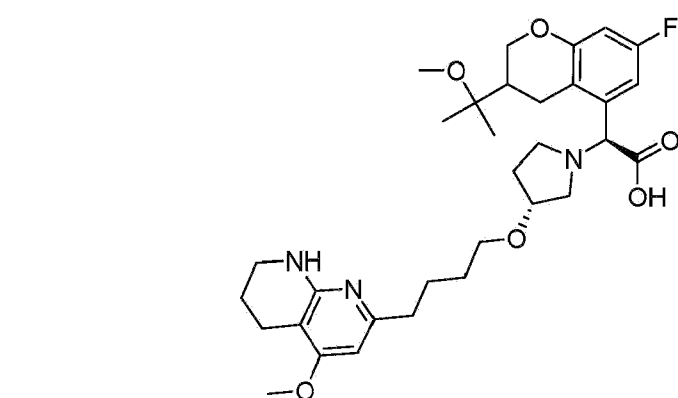
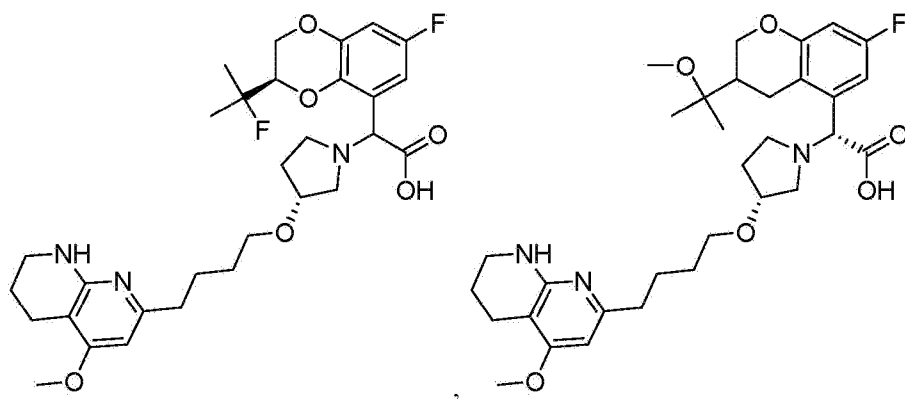
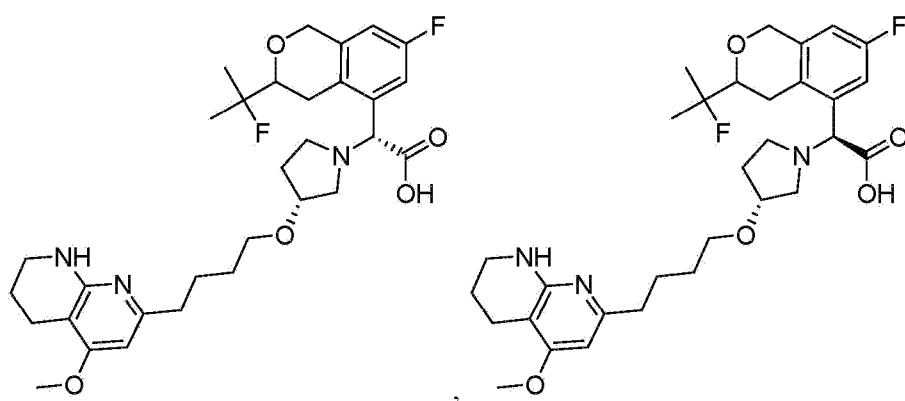
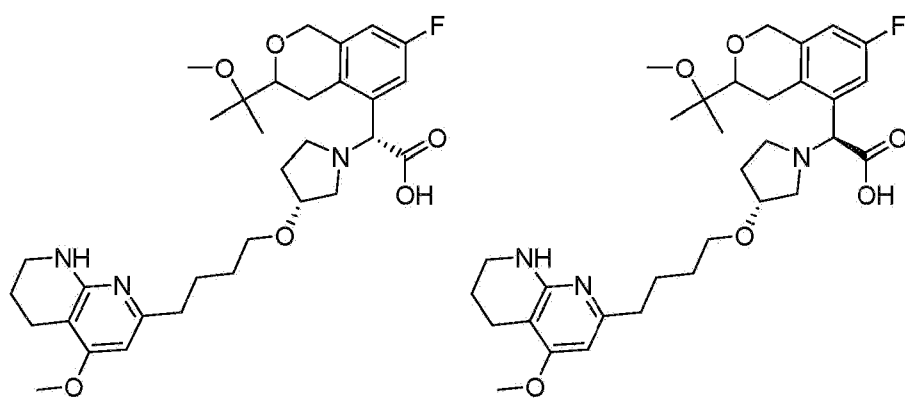
65



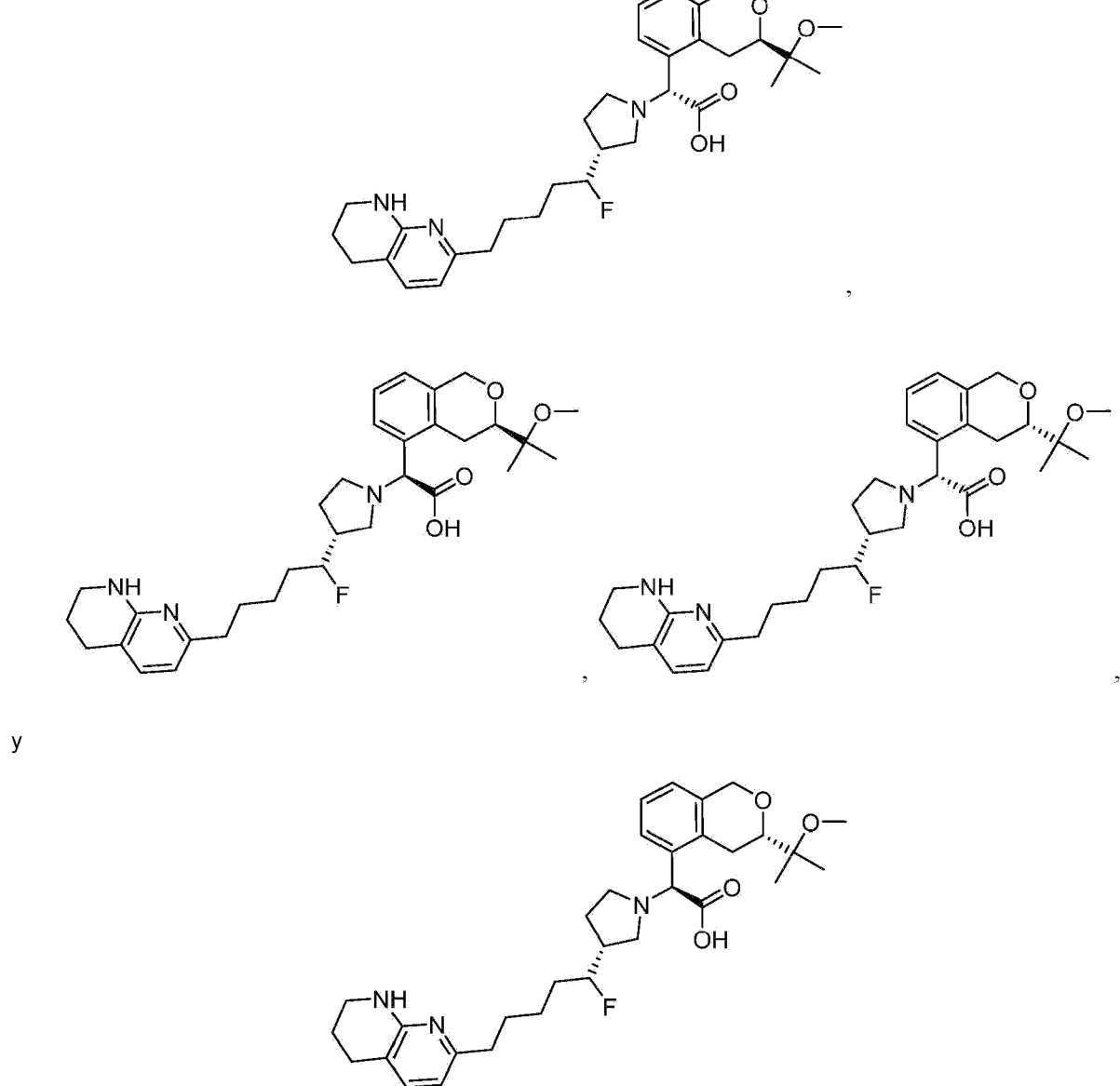


[0071] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

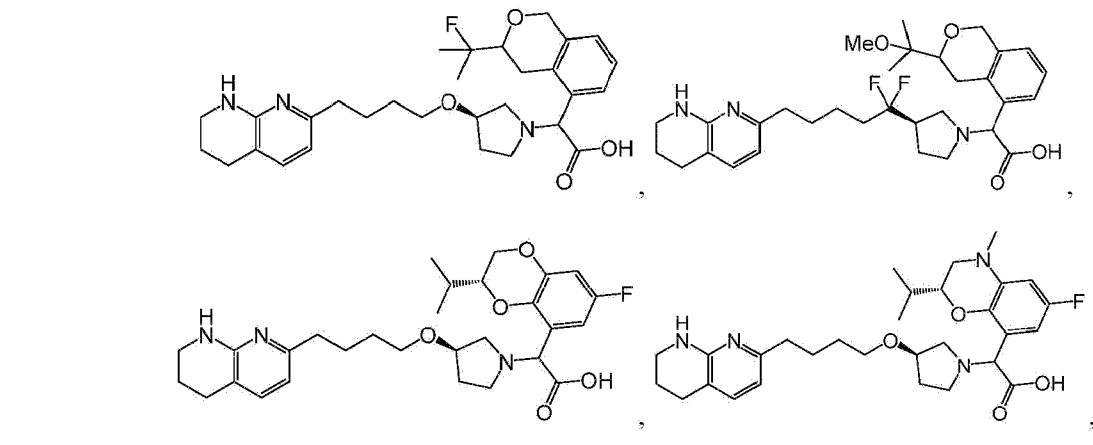




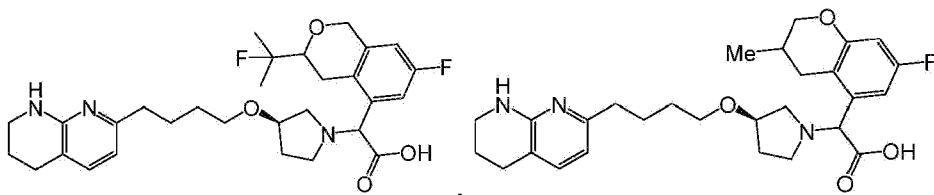
[0072] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



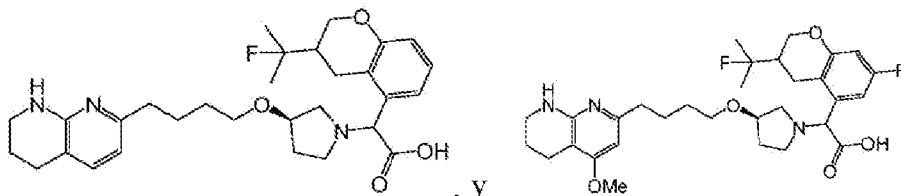
[0073] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5



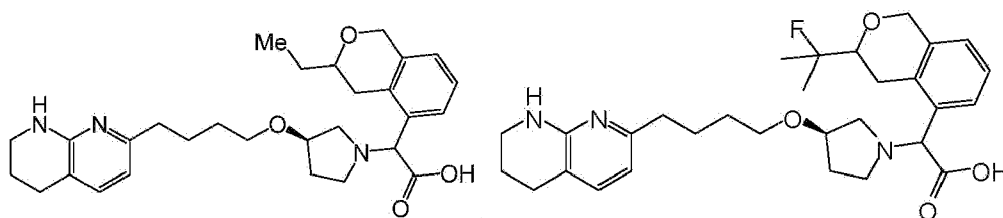
10



15

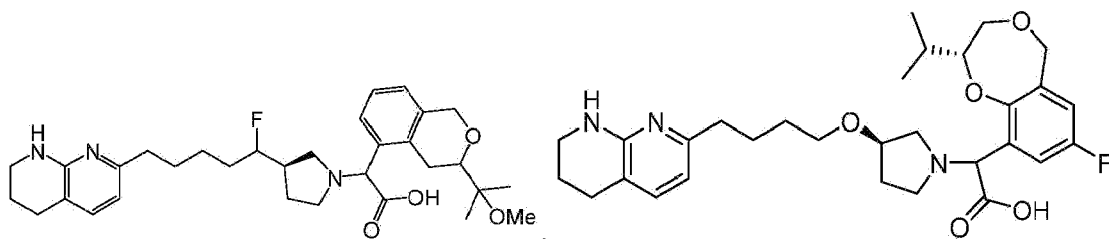
[0074] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

20



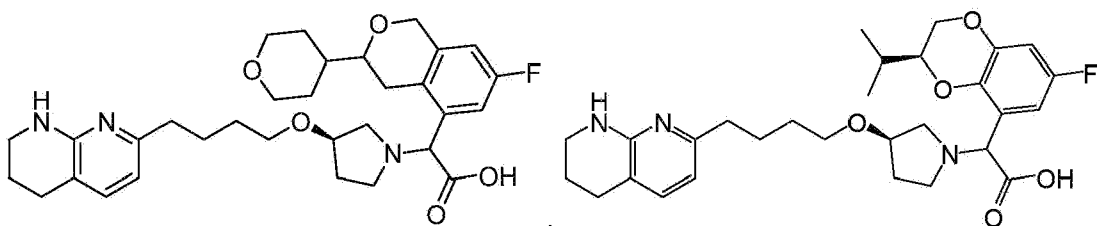
25

30



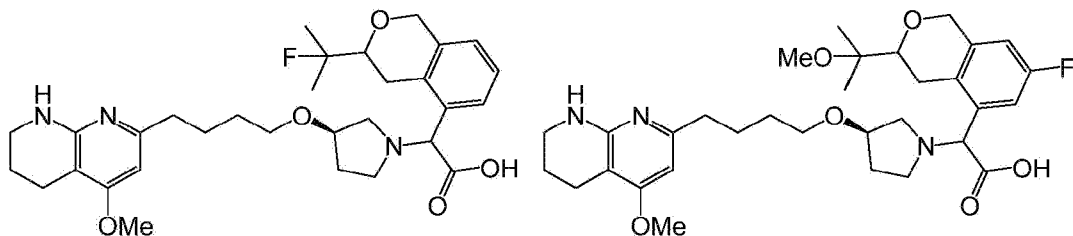
35

40



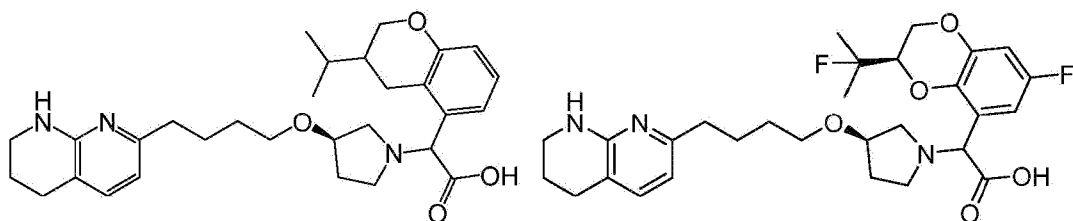
45

50

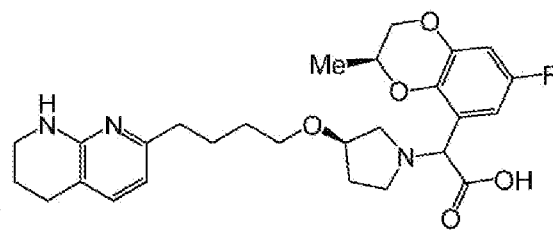
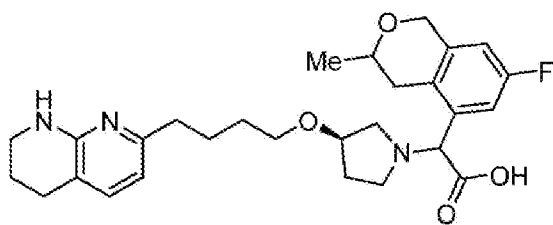
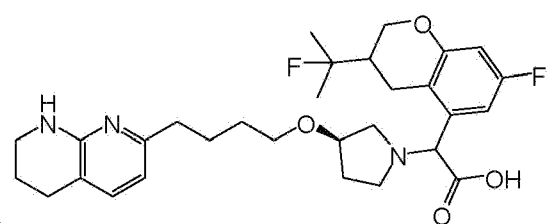
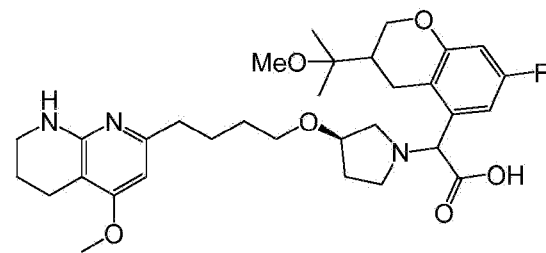
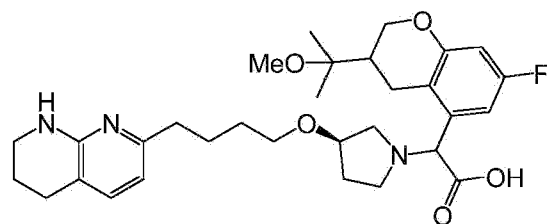
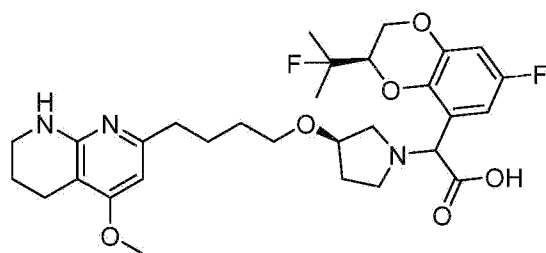


55

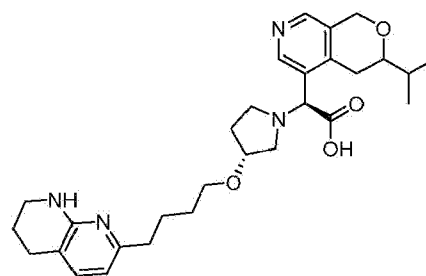
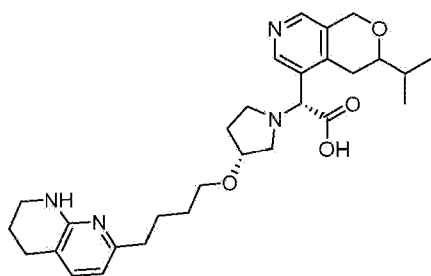
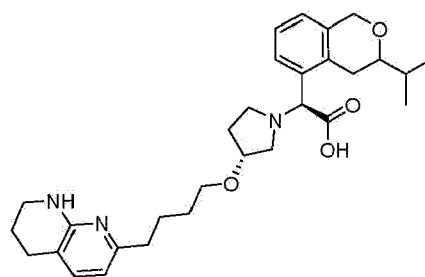
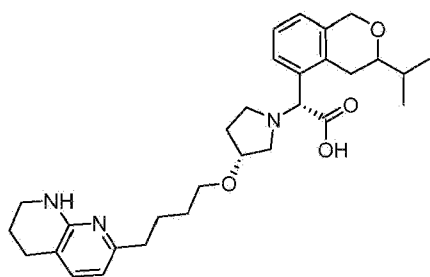
60

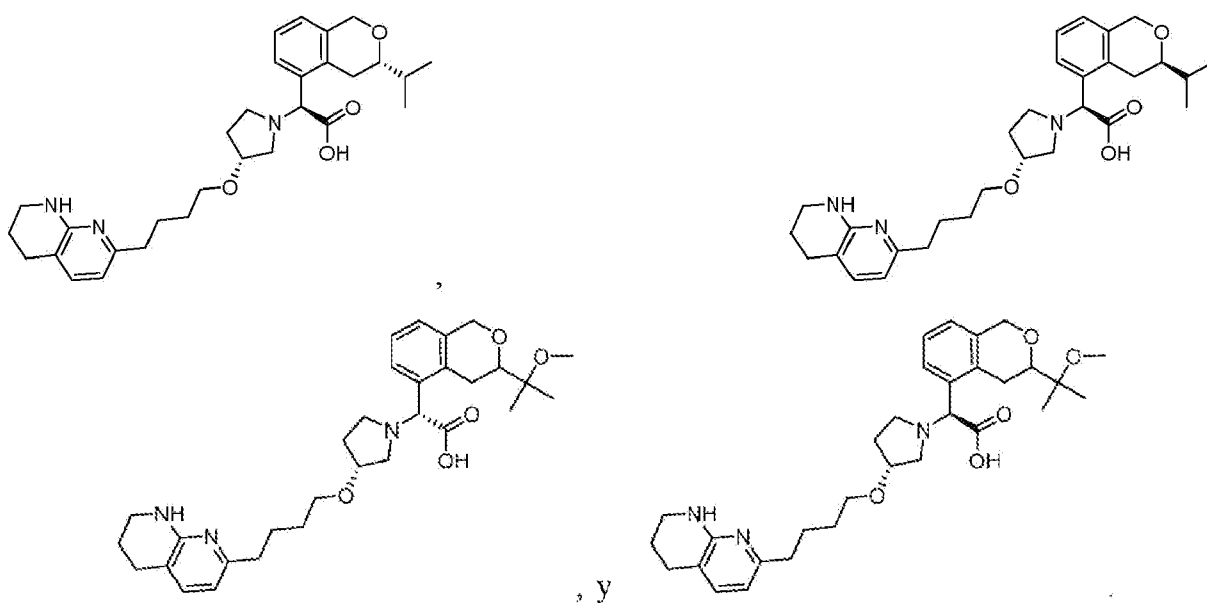


65

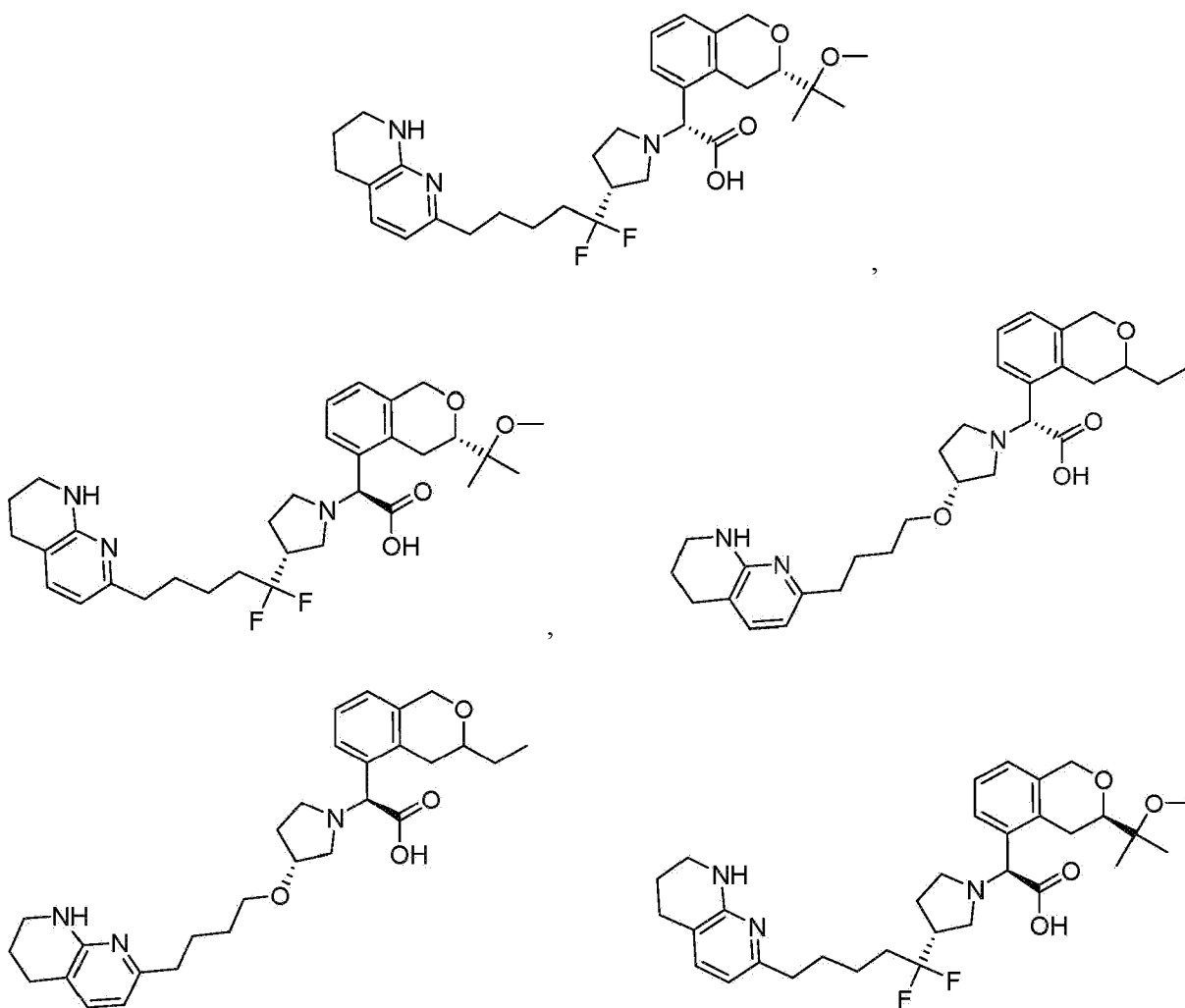


[0075] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

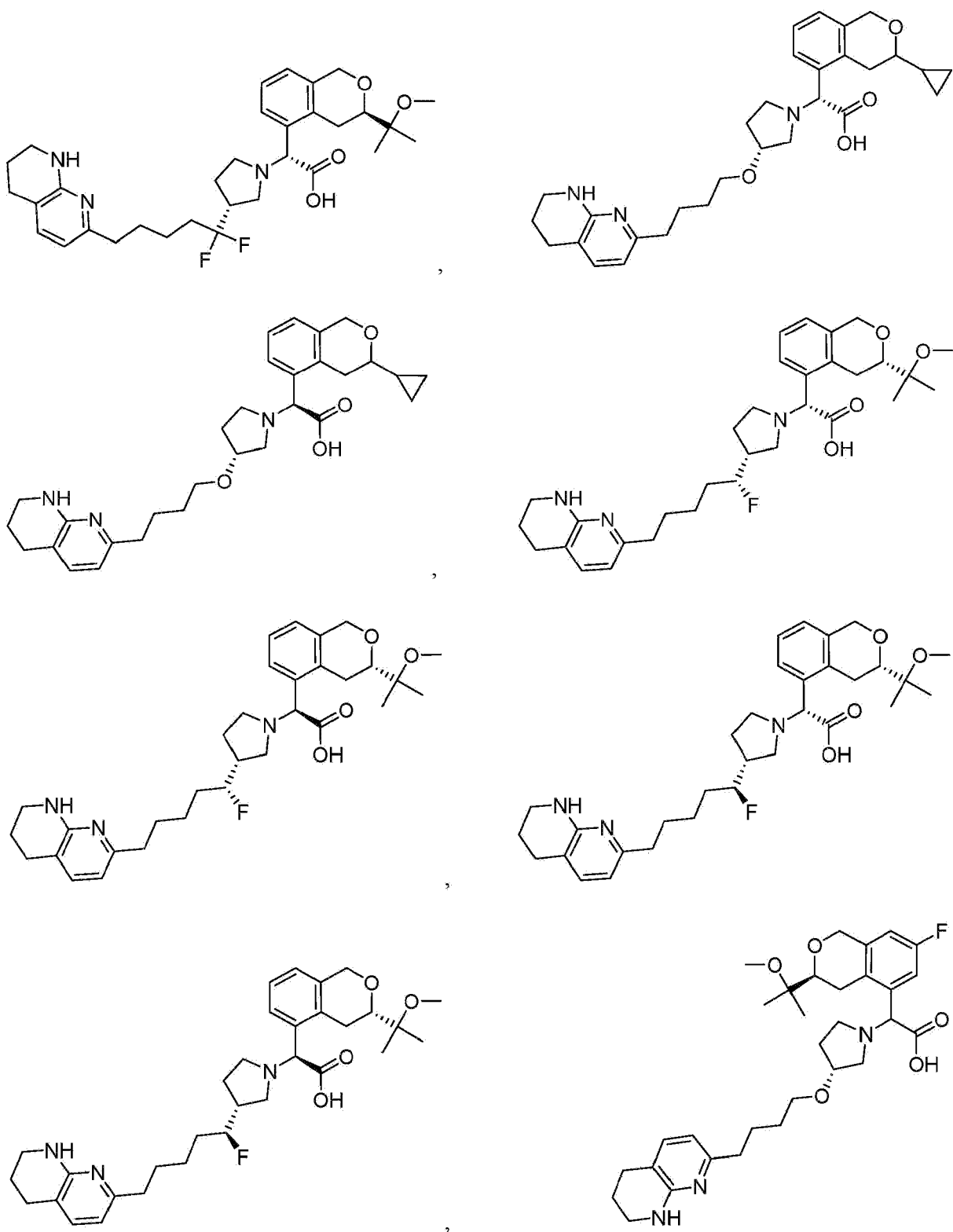


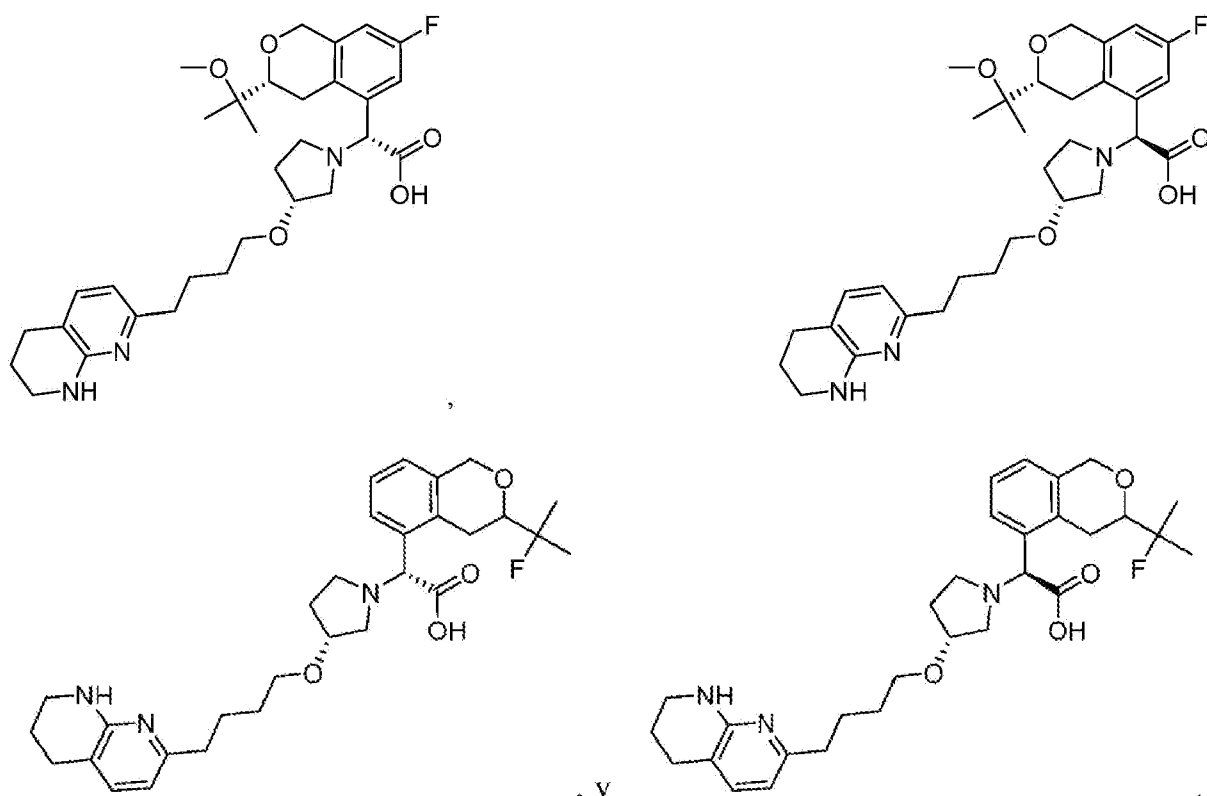


[0076] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

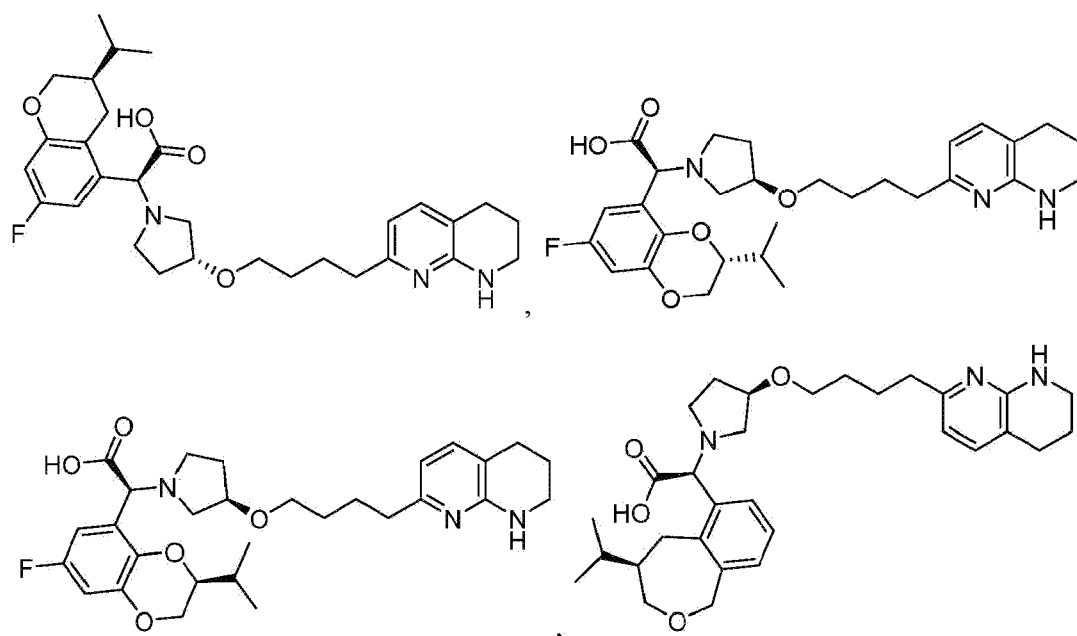


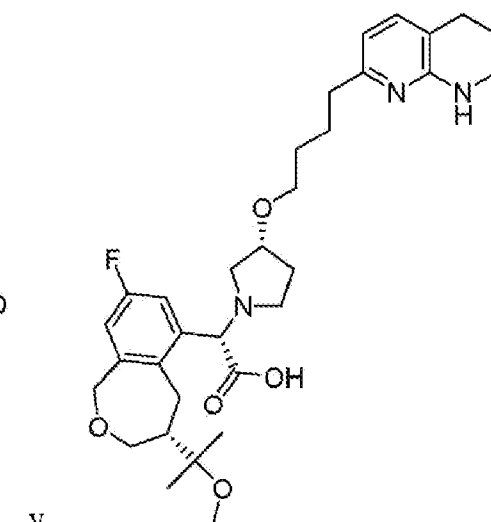
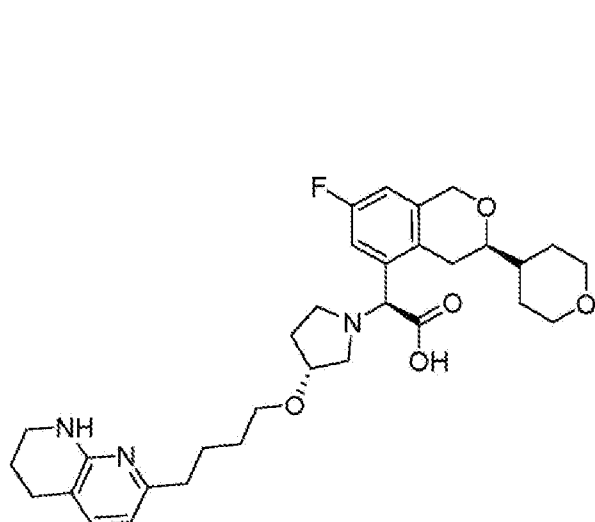
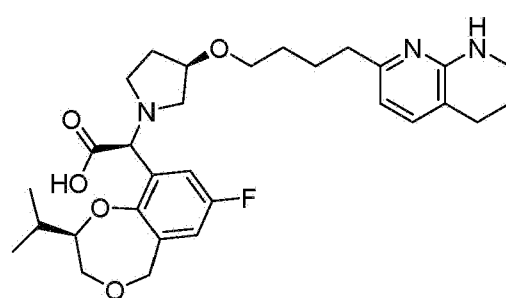
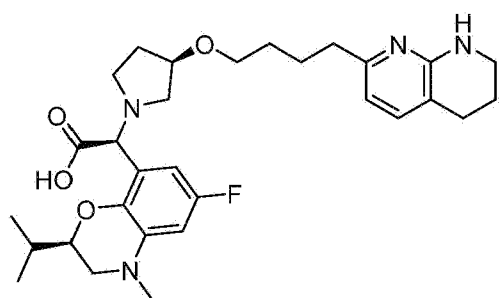
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



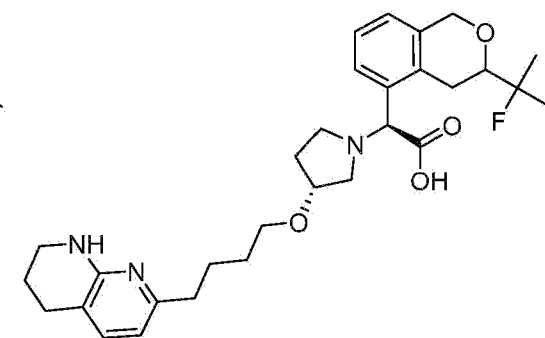
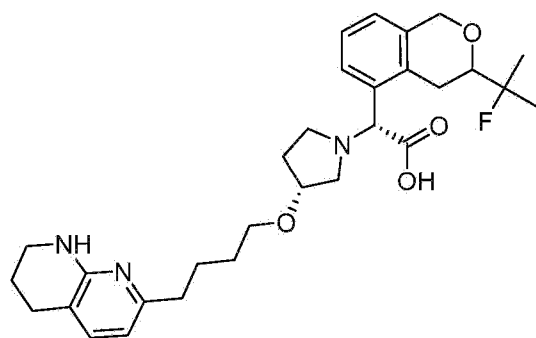


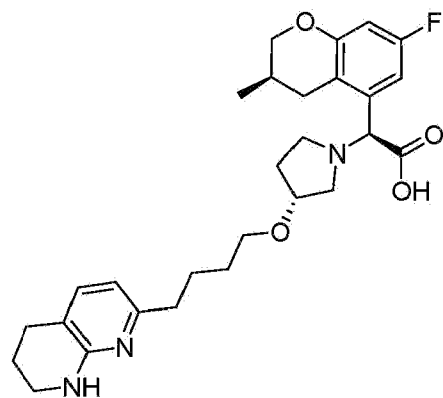
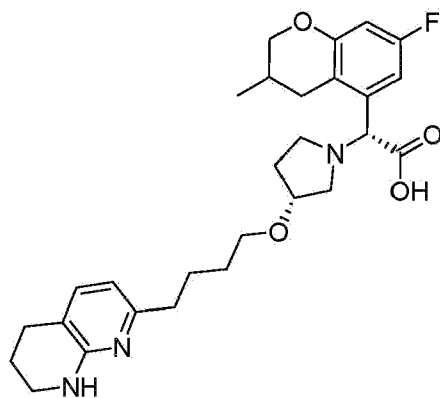
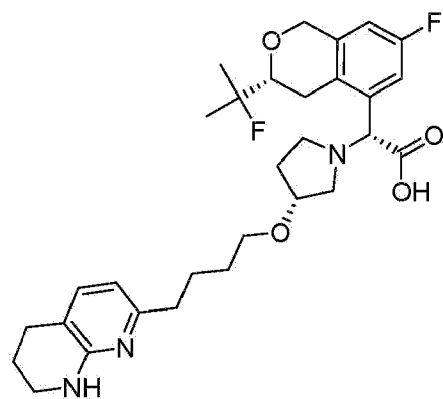
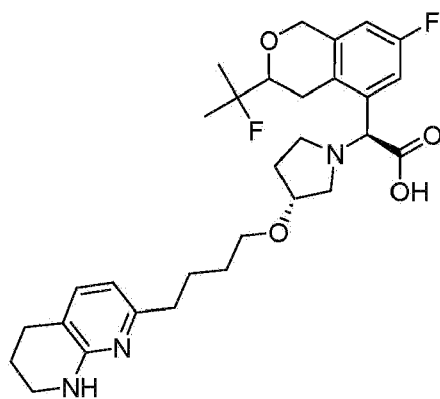
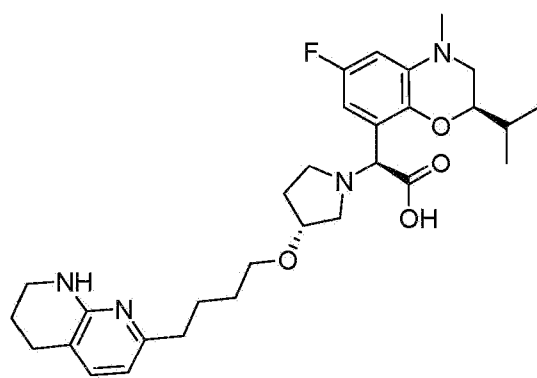
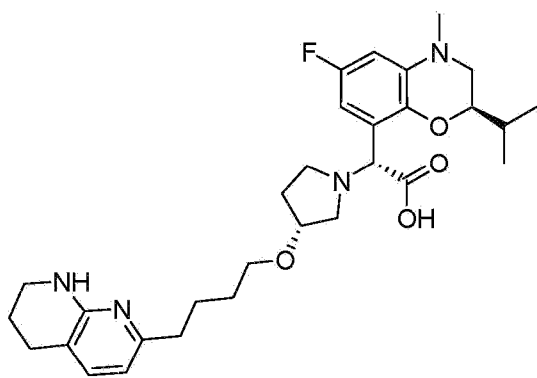
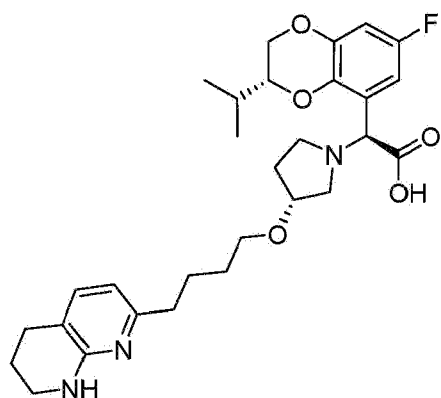
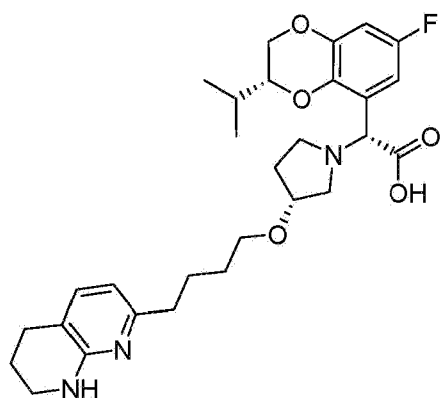
[0077] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

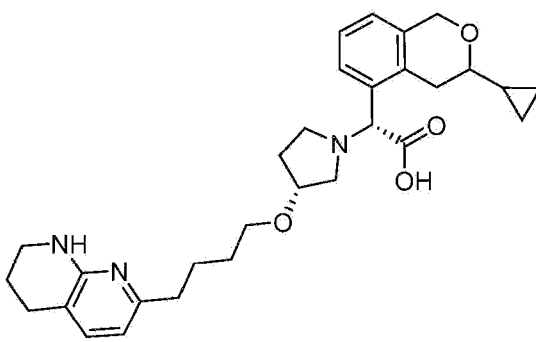
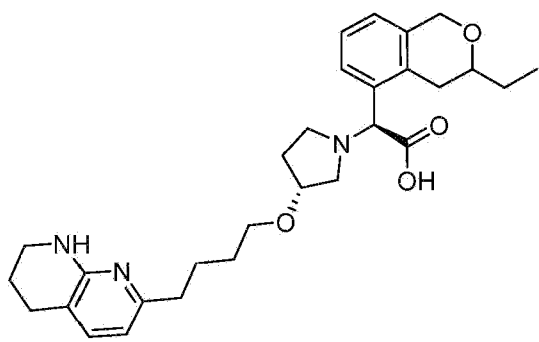
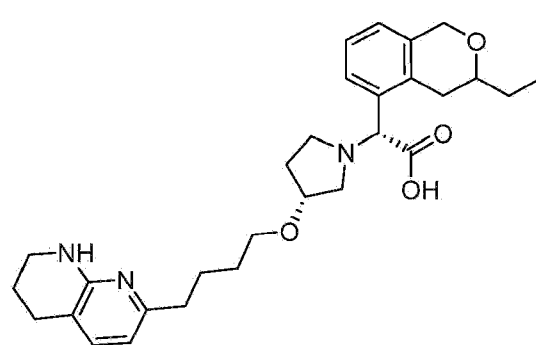
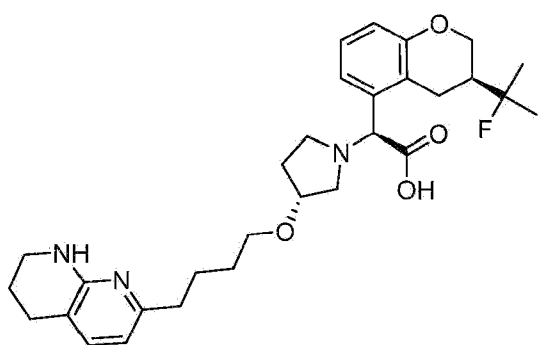
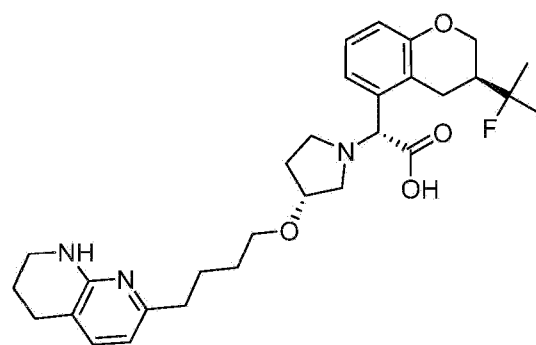
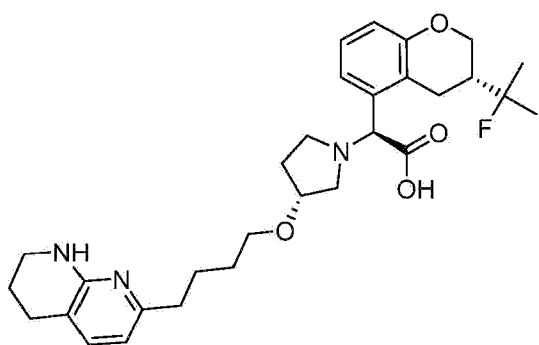
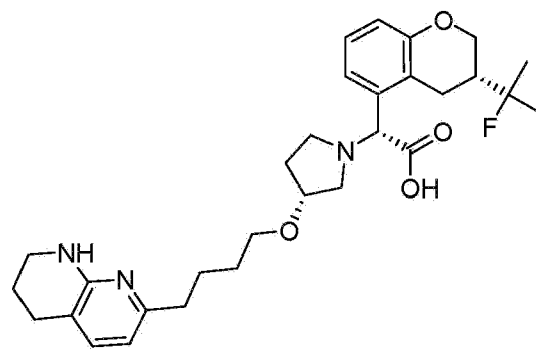
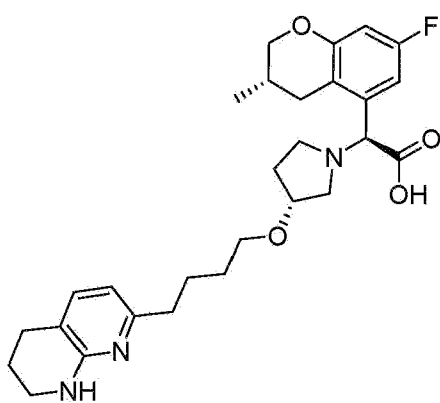


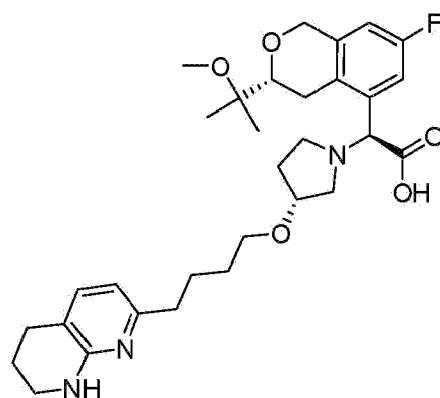
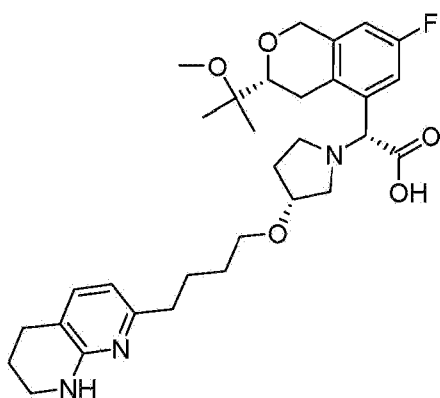
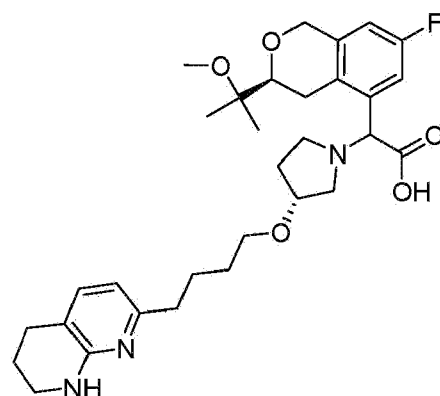
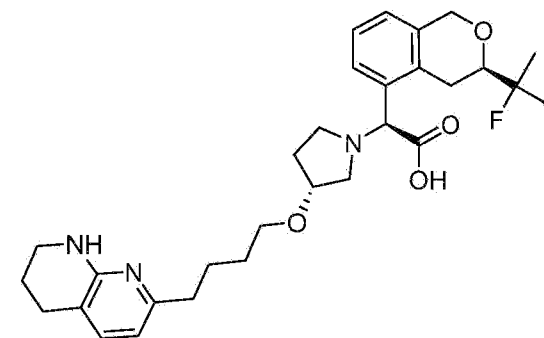
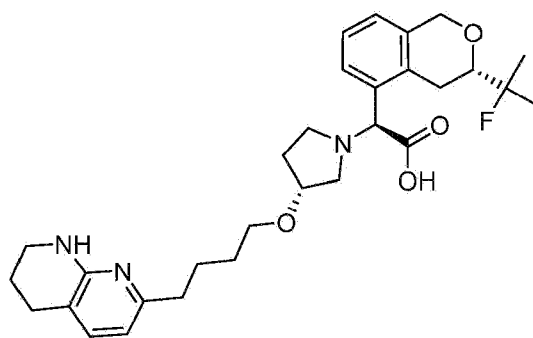
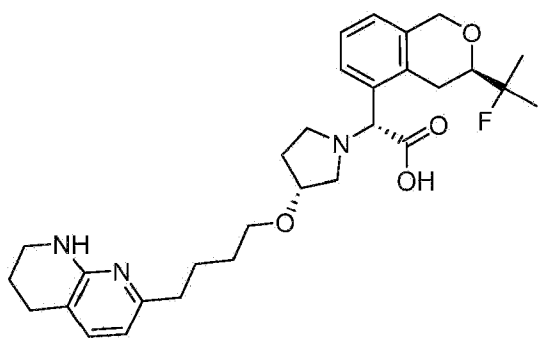
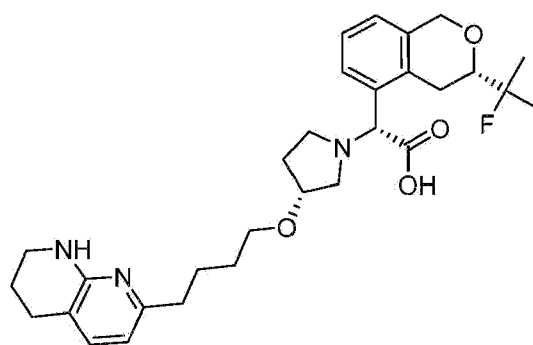
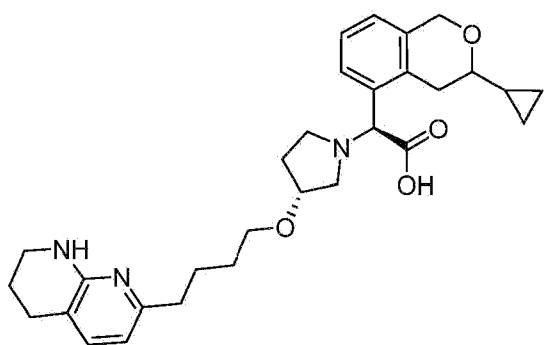


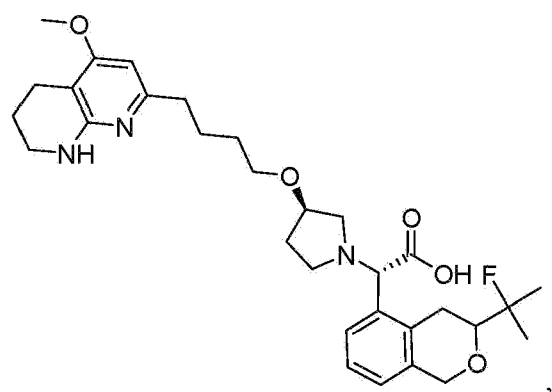
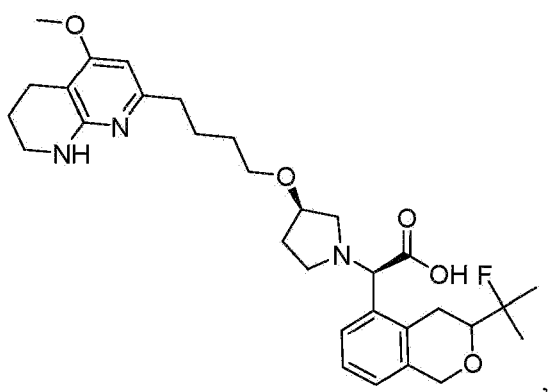
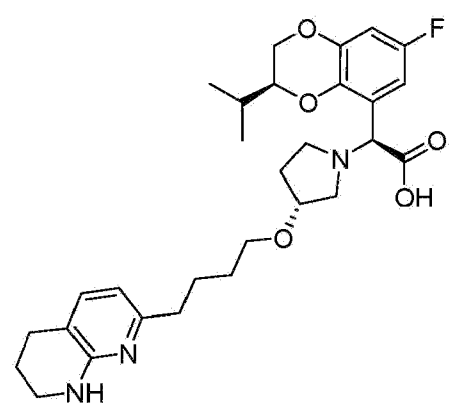
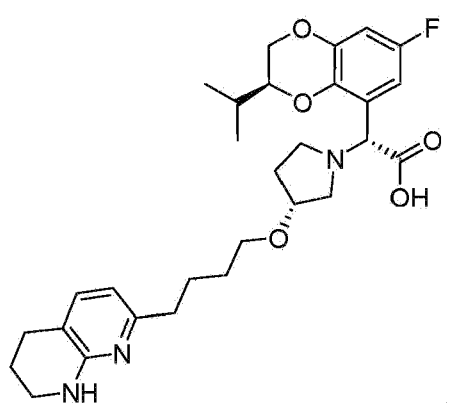
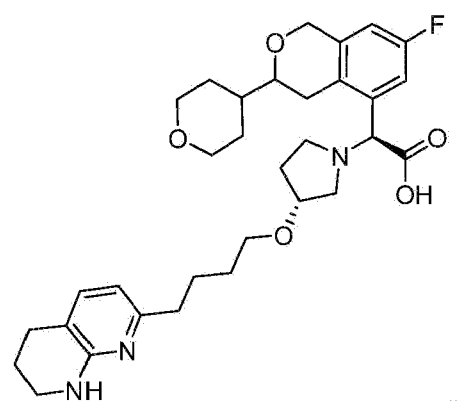
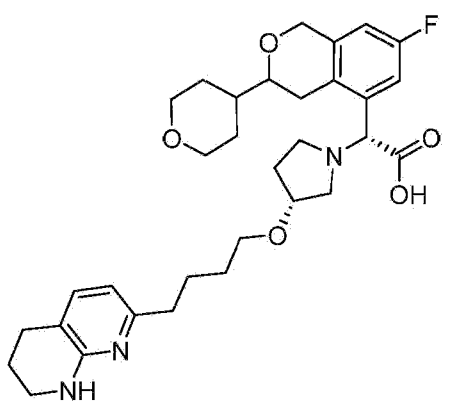
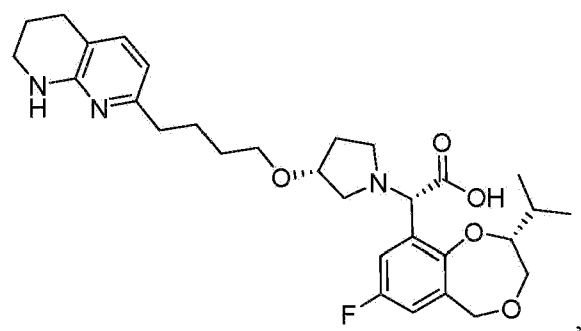
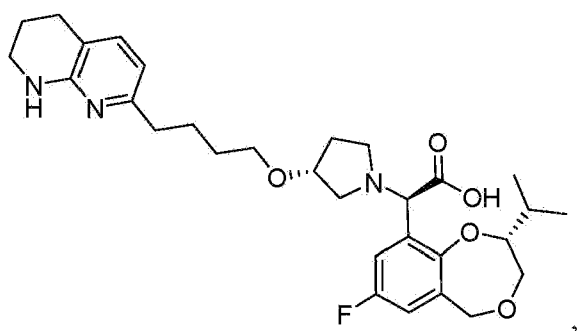
[0078] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

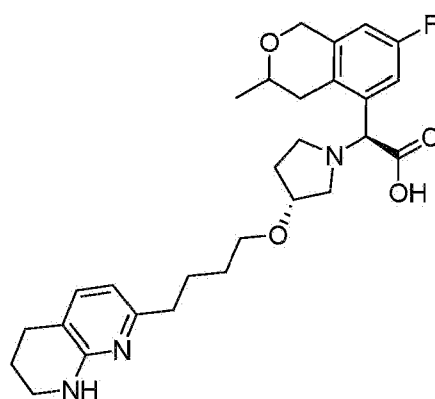
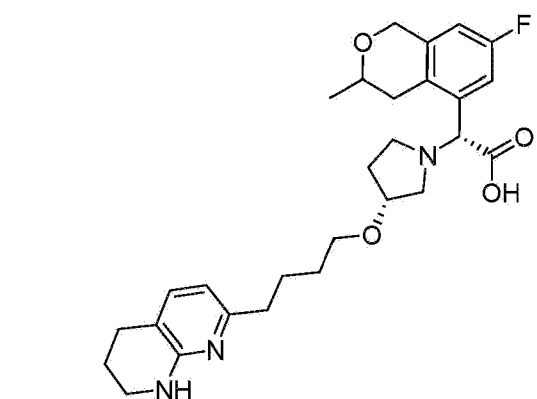
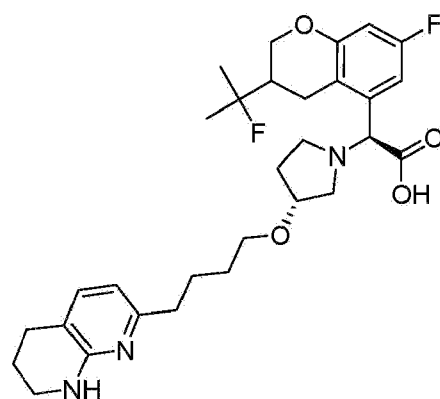
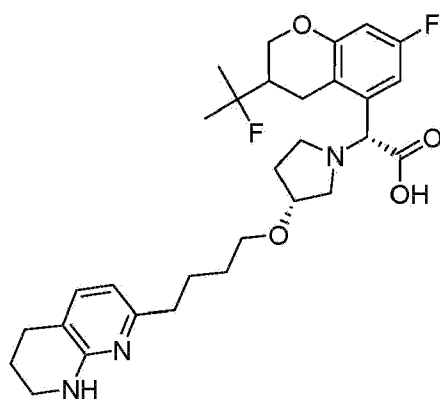
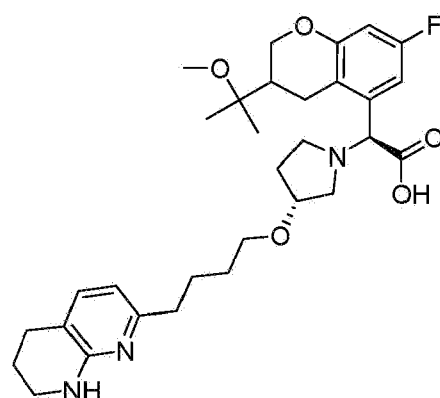
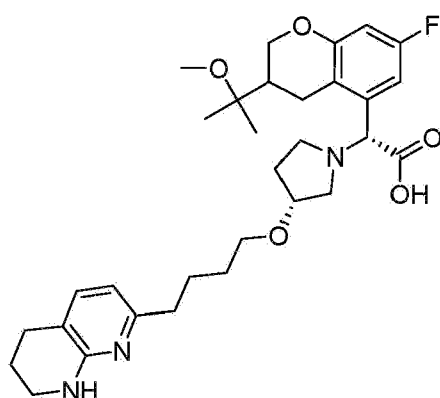
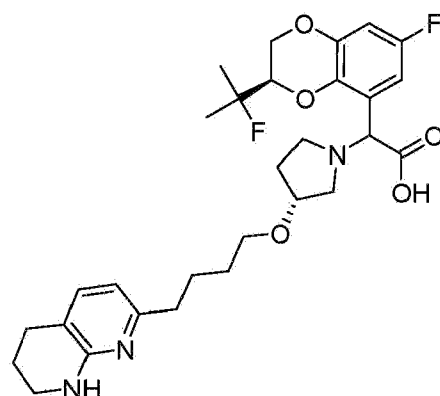
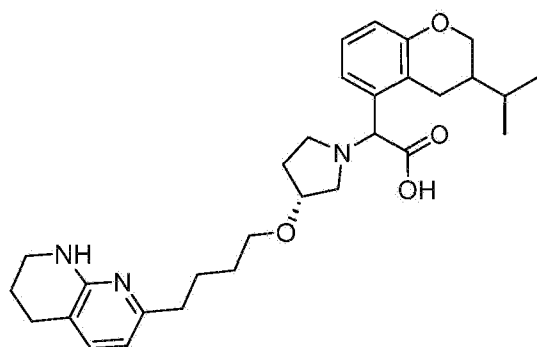




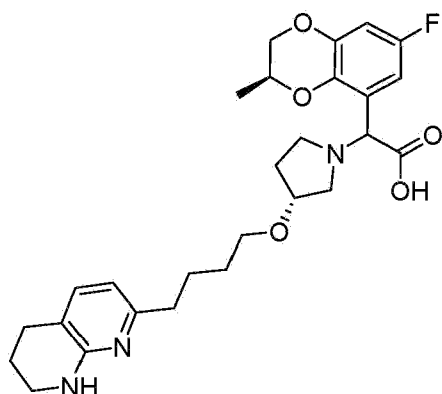




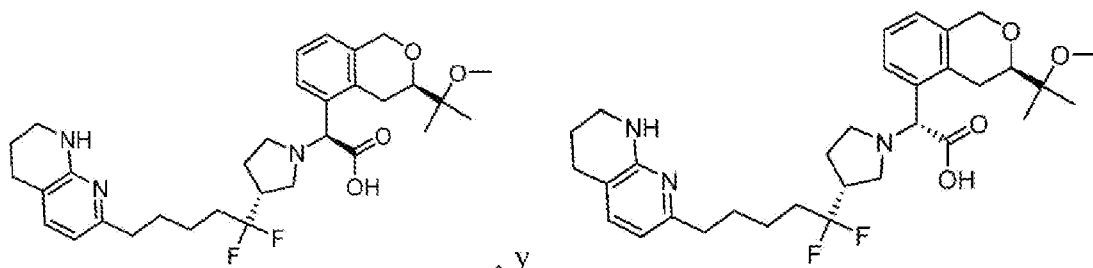
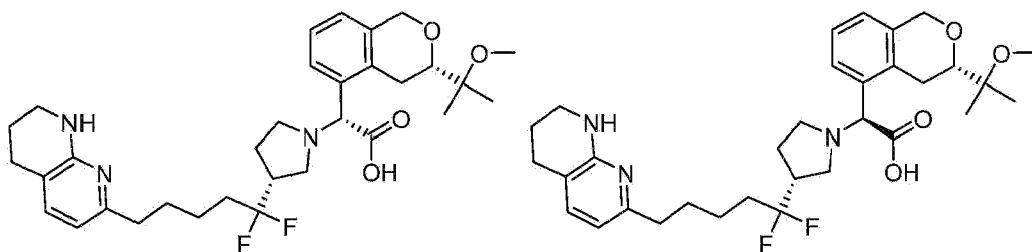




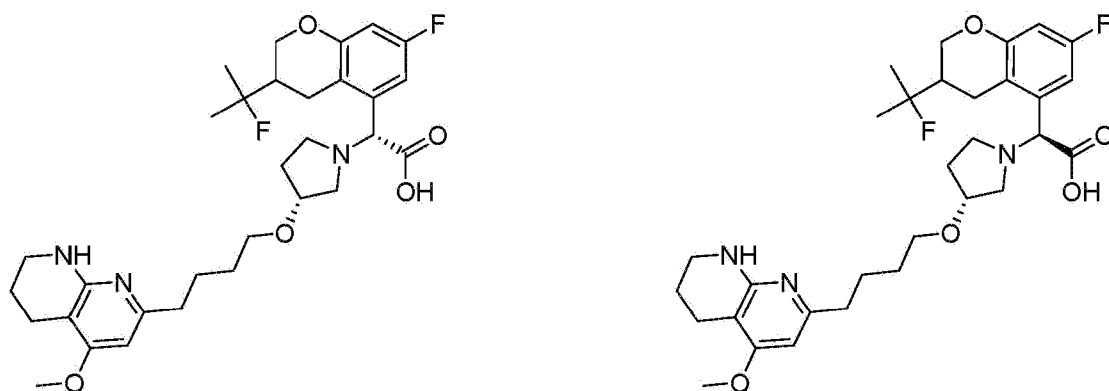
y

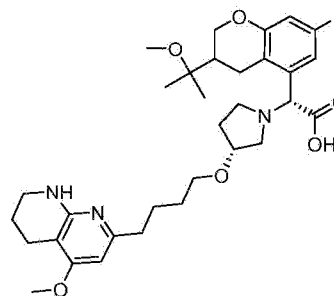
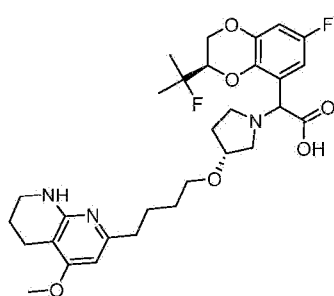
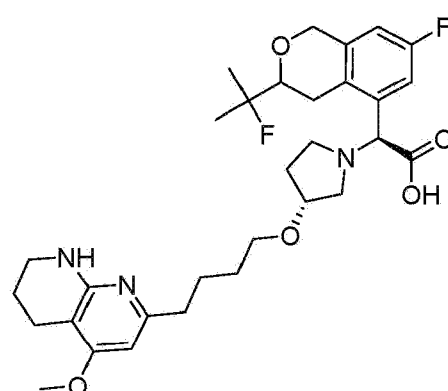
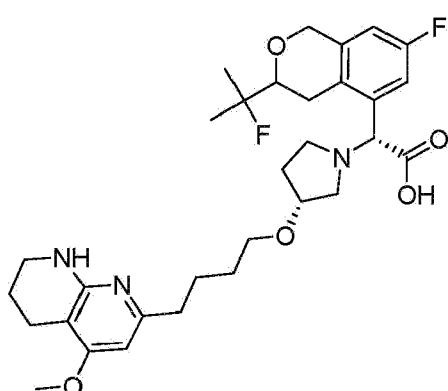
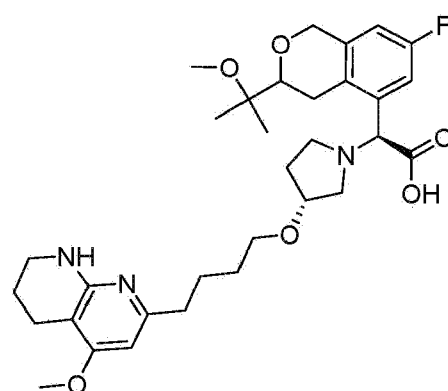
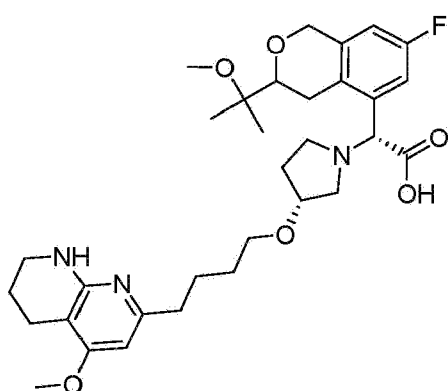


[0079] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

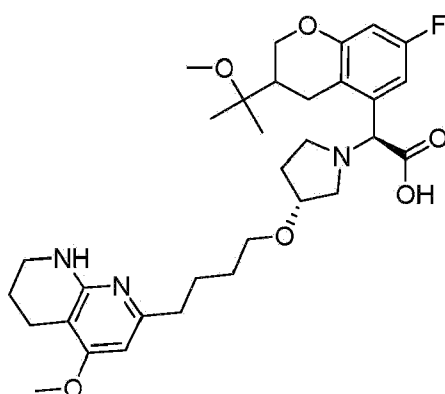


[0080] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

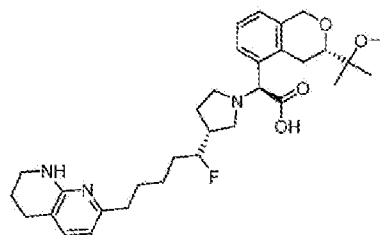
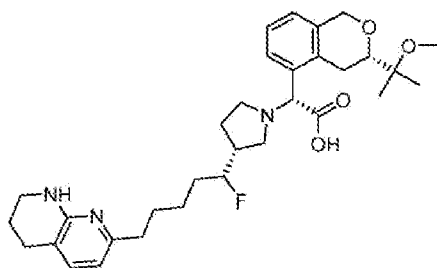
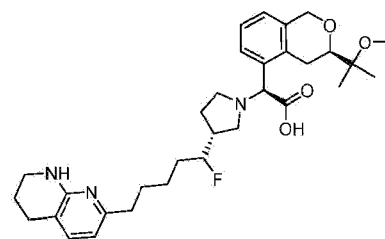
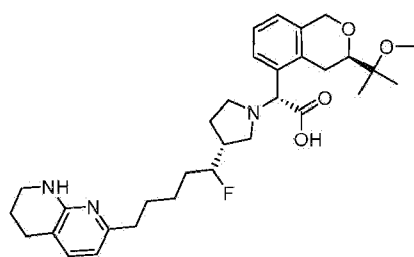




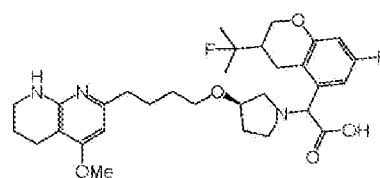
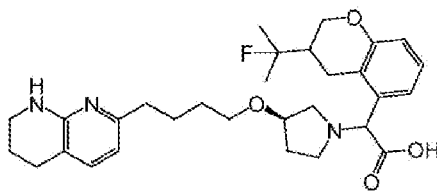
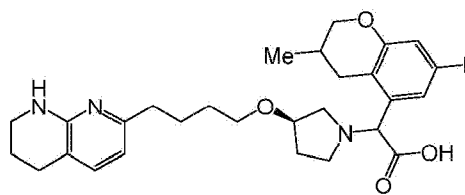
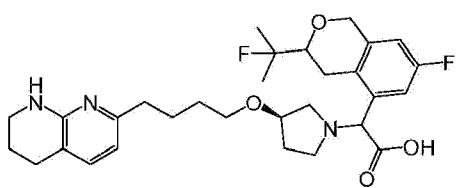
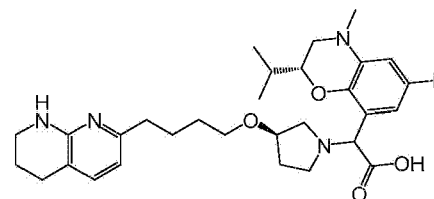
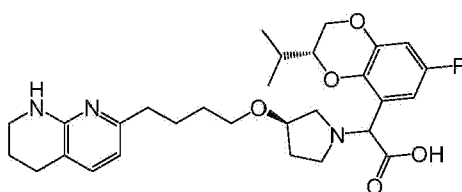
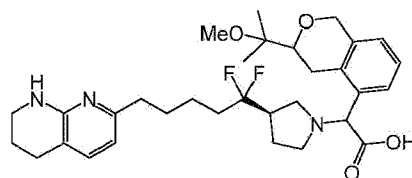
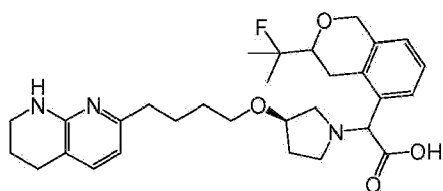
y



[0081] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

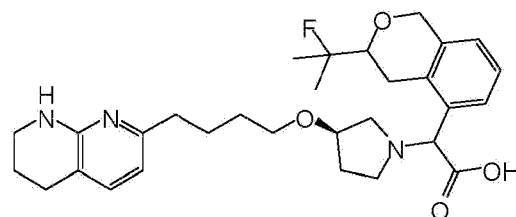
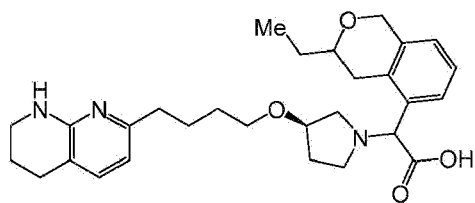


[0082] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

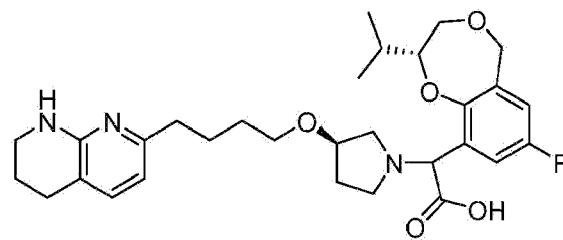
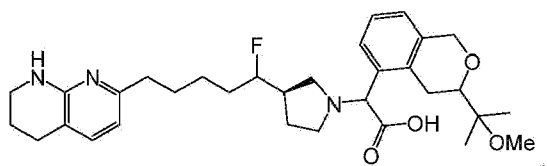


[0083] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

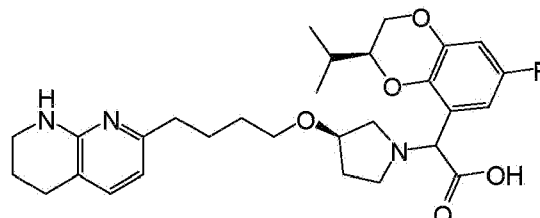
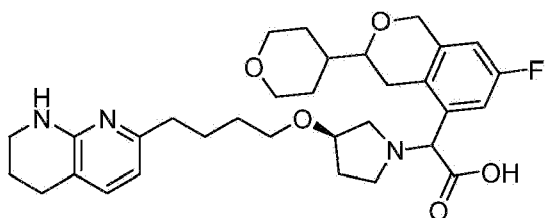
5



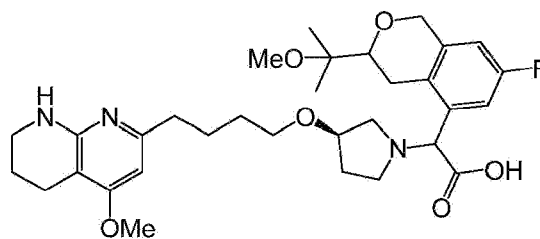
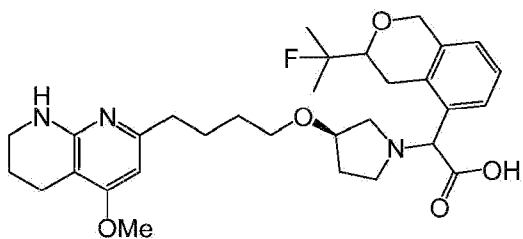
10



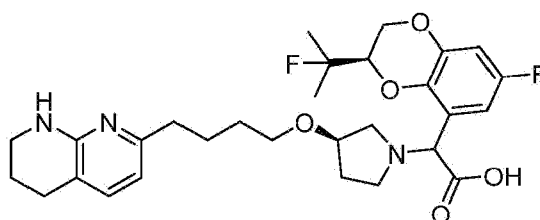
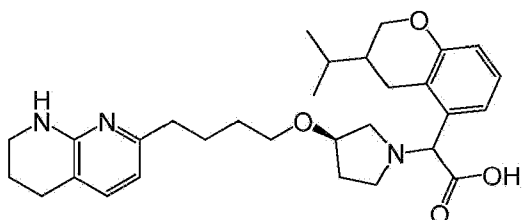
20



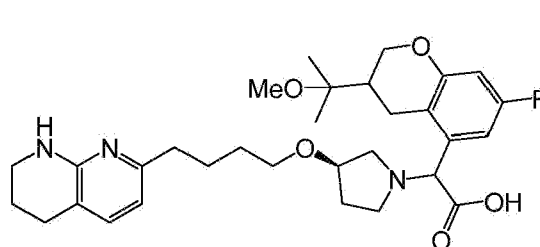
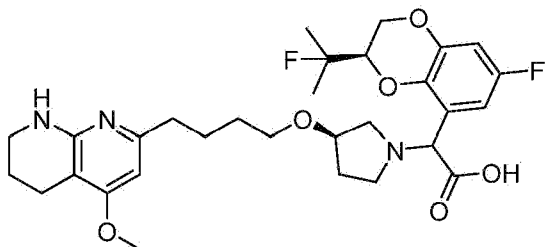
30



40

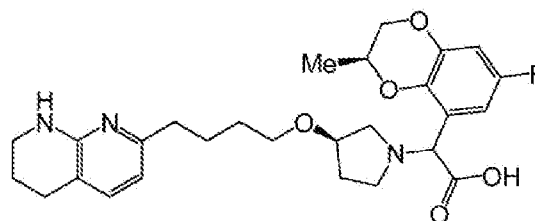
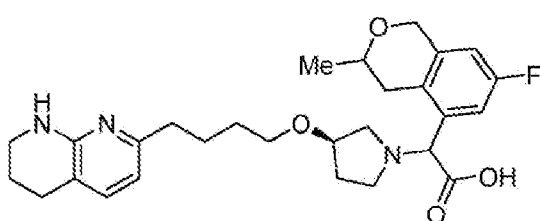
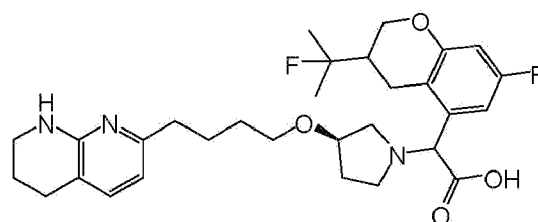
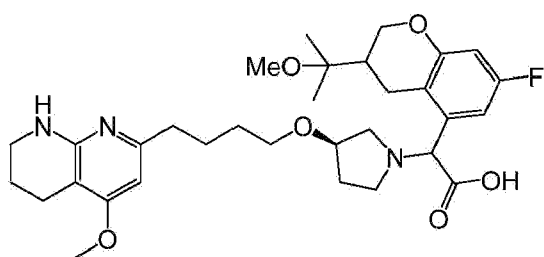


50



60

65



[0084] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados con anterioridad, en los que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EJEMPLARES

[0085] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos mencionados y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0086] Los pacientes, incluidos pero no limitado a los humanos, pueden tratarse administrando al paciente una cantidad eficaz del compuesto activo o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida o sólida.

[0087] La concentración del compuesto activo en la composición farmacológica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Debe tenerse en cuenta que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se desea aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente son sólo ejemplares y no se pretende que limiten el alcance o la puesta en práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse de una sola vez, o puede dividirse en una serie de dosis más pequeñas que se administrarán a intervalos de tiempo variables.

[0088] En ciertas realizaciones, el modo de administración del compuesto activo es oral. Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. A efectos de administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Como parte de la composición pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

[0089] Los comprimidos, píldoras, cápsulas y trociscos pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente disgregante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca u otros agentes entéricos.

[0090] El compuesto puede administrarse como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además del compuesto o compuestos activos, sacarosa o edulcorante como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas.

[0091] El compuesto o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden mezclarse con

otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios u otros antivirales que incluyen, pero no se limitan a, compuestos nucleosídicos. Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, como cloruro sódico o dextrosa. El preparado parental puede presentarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

[0092] Si se administra por vía intravenosa, los portadores incluyen solución salina fisiológica y solución salina tamponada con fosfato (PBS).

[0093] En ciertas realizaciones, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, incluyendo pero no limitados a implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, como el acetato de etileno vinilo, los polianhídridos, el ácido poliglicólico, el colágeno, los poliortoésteres y el ácido poliláctico. Por ejemplo, para proteger la escisión por el ácido estomacal pueden usarse compuestos con recubrimiento entérico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales adecuados también pueden obtenerse en el mercado.

[0094] También se prefieren como portadores farmacéuticamente aceptables las suspensiones liposomales (que incluyen, pero no se limitan a liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales). Pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.522.811 (incorporada por referencia). Por ejemplo, las formulaciones liposomales pueden prepararse disolviendo un lípido o lípidos apropiados (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, araquidil fosfatidil colina y colesterol) en un solvente inorgánico que luego se evapora, dejando una película delgada de lípido seco en la superficie del recipiente. A continuación, se introduce en el recipiente una solución acuosa del compuesto activo. Luego, el recipiente se agita a mano para liberar el material lipídico de las paredes del recipiente y dispersar los agregados lipídicos, formando de este modo la suspensión liposomal.

MÉTODOS EJEMPLARES DE LA INVENCION

[0095] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de entre fibrosis pulmonar idiopática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal, enfermedad renal crónica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, tumores sólidos, tumores hematológicos, trasplante de órganos, síndrome de Alport, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis inducida por radiación, fibrosis inducida por bleomicina, fibrosis inducida por amianto, fibrosis inducida por gripe, fibrosis inducida por coagulación, fibrosis inducida por lesión vascular, estenosis aórtica y fibrosis cardíaca, que comprende el paso de: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos mencionados con anterioridad.

[0096] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde la enfermedad o afección es un tumor sólido (sarcomas, carcinomas y linfomas). Los tumores ejemplares que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, mielosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bronquios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de vías biliares intrahepáticas, cáncer hepatocelular, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer de estómago, cáncer gástrico, glioma (por ejemplo, de adulto, tronco encefálico infantil, astrocitoma cerebral infantil, vía visual e hipotalámico infantil), glioblastoma, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de ovarios, mieloma múltiple, cáncer de esófago, cáncer cerebral (por ejemplo, glioma de tronco cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía visual e hipotalámico), labio y cavidad oral y faringe, laringe, intestino delgado, melanoma, adenoma de colon vellosos, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas (por ejemplo, relacionados con el SIDA, de Burkitt, cutáneos de células T, Hodgkin, no Hodgkin y primarios del sistema nervioso central), un carcinoma mamario, un carcinoma de células basales, un carcinoma de células escamosas, una queratosis actínica, enfermedades tumorales, incluyendo tumores sólidos, un tumor de cuello o cabeza, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide, macroglobulinemia de Waldenström, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con el SIDA, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebeloso infantil, carcinoma basocelular, cáncer de vías biliares extrahepáticas, histiocitoma fibroso maligno, cáncer de hueso, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, tumor carcinoide gastrointestinal, sistema nervioso central primario, astrocitoma cerebeloso, cánceres infantiles, ependimoma, tumor extracraneal de células germinales, tumor

extragonadal de células germinales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, melanoma intraocular, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer ocular, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de células germinales (por ejemplo, extracraneal, extragonadal y de ovarios), tumor trofoblástico gestacional, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma hipotalámico y de la vía visual, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), cáncer de laringe, fibrosarcoma maligno de hueso/osteosarcoma, meduloblastoma, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer pancreático de células de los islotes, cáncer de paratiroides, feocromocitoma, pineoblastoma, tumor hipofisario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de células de transición del uréter, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, síndrome de Sezary, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, cáncer de testículo, timoma, tumor trofoblástico gestacional y tumor de Wilms.

[0097] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde la enfermedad o afección es un tumor hematológico. Los tumores hematológicos ejemplares que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

[0098] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde la enfermedad o afección se selecciona entre fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada.

[0099] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal y enfermedad renal crónica.

[0100] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en esteatohepatitis no alcohólica, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

[0101] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente para su uso en cualquiera de los métodos mencionados con anterioridad, en donde el sujeto es humano.

EJEMPLIFICACIÓN

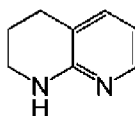
[0102] La invención, que se describe ahora en términos generales, se comprenderá más fácilmente mediante los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

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

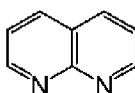
[0103] La fracción R_1 y R_2 representa sustituyentes apropiados; L representa un conector apropiado, y X representa un halógeno apropiado, como Br, Cl o I, u otro grupo saliente como mesilato o tosilato.



representa una pirrolidina opcionalmente sustituida adecuada.

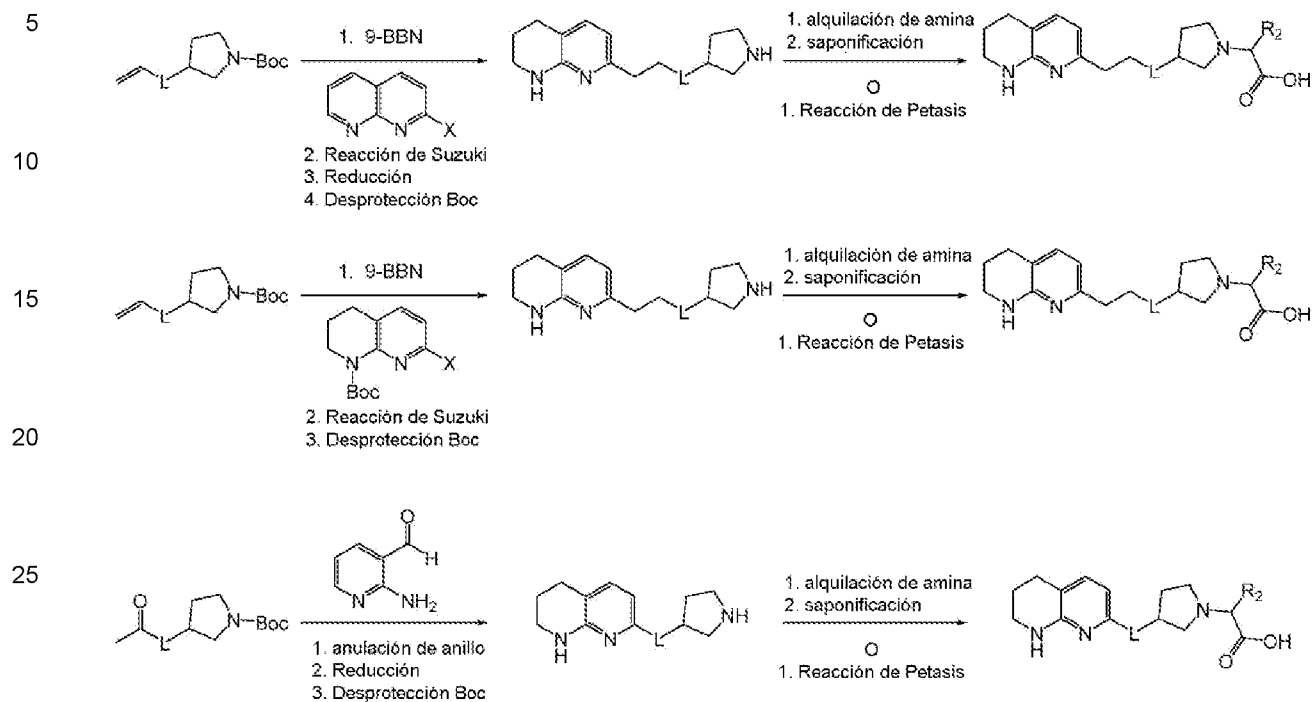


representa una tetrahidrafitridina opcionalmente sustituida adecuada.



representa una naftiridina opcionalmente sustituida adecuada.

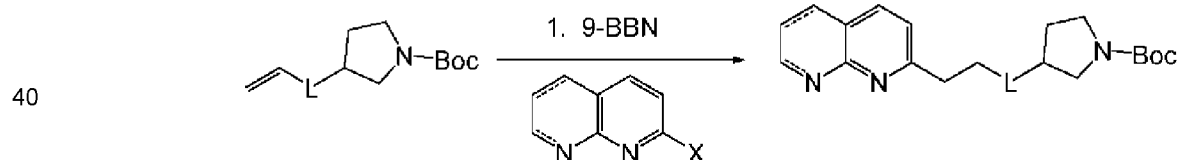
Esquemas generales para la síntesis de inhibidores de $\alpha\text{v}\beta 6$



Procedimientos generales

Reacciones 9-BBN y de Suzuki

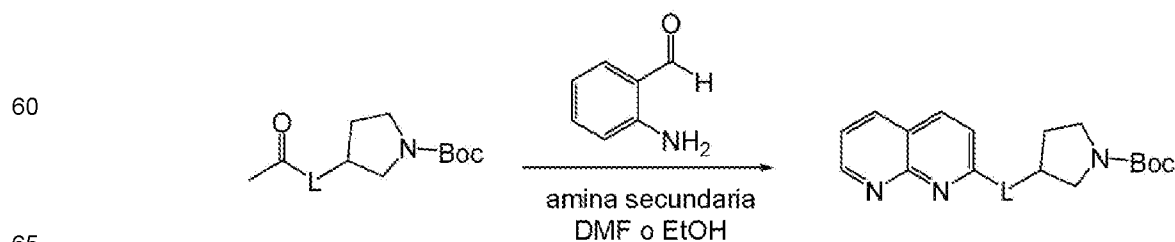
[0104]



[0105] Los alquenos intermedios pueden acoplarse de forma cruzada con 2-halo-naftiridinas o tetrahidronaftiridinas mediante el siguiente procedimiento. A una solución de alqueno (1 equiv.) en THF seco (2-10 ml/mmol) bajo Ar se añadió 9-BBN (solución 0,5M en THF, 1-2 equiv.). La reacción se agitó a 40-80° C durante 1-4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2-halotetrahidronaftiridina o 2-halotetrahidronaftiridina protegida con Boc (1-1,5 equiv.), carbonato de cesio (2-5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ u otra combinación adecuada de Pd/ligando (0,05 a 0,1 equiv.) en 1,4-Dioxano (2-10 ml/mmol). La reacción se agitó a 80-100° C durante 12-24 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el producto de naftiridina enlazada con alquilo.

Anulaciones de anillos

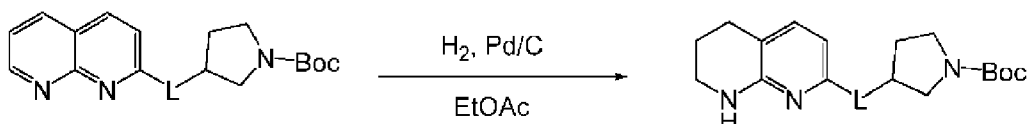
[0106]



[0107] Las naftiridinas también pueden obtenerse a partir de metilcetonas mediante el siguiente procedimiento. Se agitó a 70-100° C durante 2- 10 horas una mezcla de metilcetona (1 equiv.), 2-aminonicotinaldehído (1-2 equiv.) y amina secundaria como pirrolidina o L-prolina (1-2 equiv.) en DMF o EtOH (1-10 ml/mmol). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el producto de naftiridina deseado.

Reducción de la naftiridina

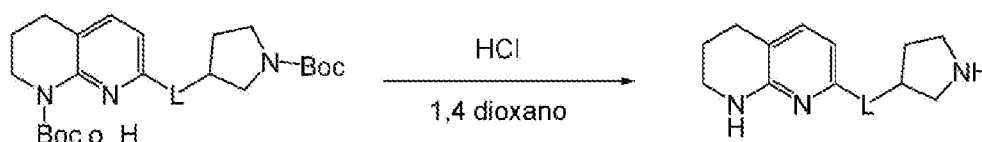
[0108]



[0109] Las naftiridinas pueden reducirse a tetrahidronaftiridinas mediante el procedimiento siguiente. Se agitó bajo globo de H₂ a temperatura ambiente hasta 50° C durante 2-20 horas una mezcla de una naftiridina apropiada (1 equiv.) y Pd/C (5-20 por ciento en peso de Pd, 0,05 a 0,2 equiv.) en acetato de etilo u otro solvente apropiado (2-10 ml/mmol). La reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado de tetrahidronaftiridina.

Desprotección Boc

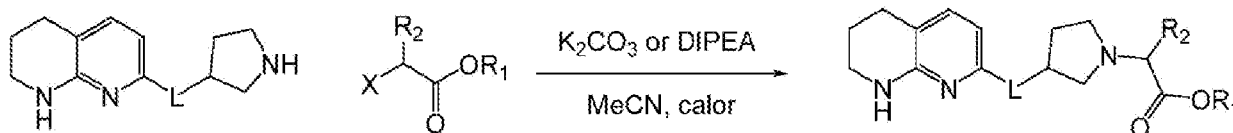
[0110]



[0111] La amina protegida con Boc (1 equiv.) se trató con HCl (4-100 equiv.) en 1,4-dioxano (1-50 ml/mmol de amina) a temperatura ambiente hasta 50° C durante 1-4 horas. La reacción se concentró al vacío, y el producto de amina se usó bruto o después de purificación por columna de gel de sílice. La amina podía usarse bruta como sal de diclorhidrato o convertirse en la base libre disolviéndola en un solvente apropiado y lavándola con NaHCO₃ acuoso.

Alquilación de aminas:

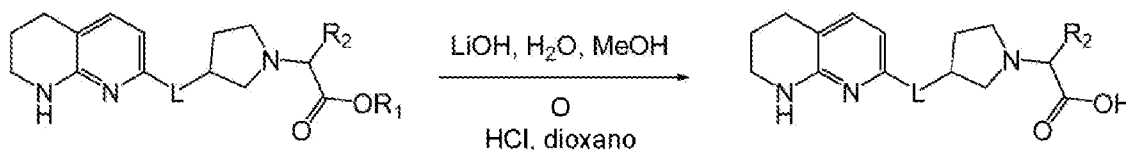
[0112]



[0113] Se agitó a temperatura ambiente hasta 80° C durante 4-16 horas una mezcla de amina (1 equiv.), agente alquilante (1-1,5 equiv.) y K₂CO₃ o N,N-diisopropiletilamina (2-10 equiv.) en MeCN o DMF (3-10 ml/mol de amina). La reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el éster de ácido aminoacético deseado. La amina usada puede ser la base libre o una sal como clorhidrato o diclorhidrato. Si la reacción se realiza con una sal de la amina, pueden necesitarse equivalentes adicionales de base.

Saponificación:

[0114]

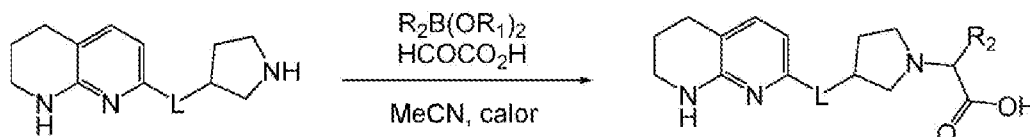


[0115] Para ciertos ésteres como R₁ = Me o etilo, el éster puede saponificarse en condiciones básicas. El éster (1 equiv.) se trató con LiOH-H₂O (3-5 equiv.) en MeOH (3-10 ml/mmol de éster) y agua (3-10 ml/mmol de éster) a temperatura ambiente hasta 50° C durante 1-16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto de ácido carboxílico deseado.

[0116] Para ciertos ésteres como R_1 = terc-butilo, el éster puede saponificarse en condiciones ácidas. El éster (1 equiv.) se trató con HCl 4 N (4-100 equiv.) en 1,4-dioxano (1-25 ml/mmol de éster) a temperatura ambiente hasta 50° C durante 1-16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto de ácido carboxílico deseado.

Reacción de Petasis:

[0117]



[0118] Como alternativa a la secuencia de alquilación/saponificación de aminas, puede usarse una reacción de Petasis para preparar ciertos análogos de arilo: Se agitó a 50-80° C durante 2-16 horas una mezcla de amina (1 equiv.) ácido aril borónico o éster de aril boronato (1-1,5 equiv.) y ácido 2-oxoacético (1,5-2 equiv.) en MeCN o DMF (2-10 ml/mol de amina). La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el ácido aminoacético deseado.

Métodos analíticos

Métodos de HPLC preparativa

[0119] Las muestras en bruto se disolvieron en MeOH y se purificaron por HPLC preparativa usando un instrumento Gilson 215, longitud de onda de detección 214 nm:

HPLC preparativa A: columna: XBridge C18, 21,2*250 mm, 10 μ m; fase móvil: A agua (10 mM hidrogenocarbonato de amonio), B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; caudal: 20 ml/min.

HPLC preparativa B: columna: XBridge C18, 21,2*250 mm, 10 μ m; fase móvil: A agua (10 mM ácido fórmico), B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; caudal: 20 ml/min.

HPLC preparativa C: columna: XBridge OBD C18, 19*100 mm, 5 μ m; fase móvil: A agua, B CH₃CN; elución en gradiente como en el texto; caudal: 20 ml/min.

Métodos de SFC quiral preparativa

[0120] Los productos racémicos se separaron en enantiómeros individuales mediante SFC preparativa quiral usando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección 214 nm:

SFC quiral preparativa A: columna: (R,R)-Whelk-O1, 20*250mm, 5 μ m (Decal), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa B: columna: AD 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa C: columna: AS 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa D: columna: OD 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa E: columna: Celulosa-SC 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de la columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa F: columna: OZ 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa G: columna: IC 20*250mm, 10 μ m (Daicel), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC quiral preparativa H: columna: (S,S)-Whelk-O1, 20*250mm, 5 μ m (Decal), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol)= 60/40, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

Métodos de SFC quiral analítica

[0121] Los productos quirales se analizaron mediante SFC quiral usando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección 214 nm:

SFC quiral A: columna: (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100mm, 5 μ m (Decal), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral B: columna: AD 4.6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral C: columna: AS 4.6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral D: columna: OD 4.6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral E: columna: Celulosa-SC 4,6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral F: columna: OZ 4.6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral G: columna: IC 4,6*100mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral H: columna: (S,S)-Whelk-O1, 4,6*100mm, 5 µm (Decial), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: CO₂/metanol (0,2% de amoníaco en metanol), elución isocrática como en el texto, caudal: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC quiral I: columna: IC 4.6*250mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA), elución isocrática como en el texto, caudal: 1 ml/min.

SFC quiral J: columna: (S,S)-Whelk-O1 4,6*250mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA), elución isocrática como en el texto, caudal: 1 ml/min.

SFC K quiral: columna: OZ-H 4.6*250mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA), elución isocrática como en el texto, caudal: 1 ml/min.

SFC quiral L: columna: PAK IG quiral 4,6*250mm, 5 µm (SHIMADZU), temperatura de columna: 35° C, fase móvil: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA), elución isocrática como en el texto, caudal: 1 ml/min.

SFC quiral M: columna: EnantioPak OJ 4.6*250mm, 5 µm (Decial), temperatura de columna: 40° C, fase móvil: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA), elución isocrática como en el texto, caudal: 1 ml/min.

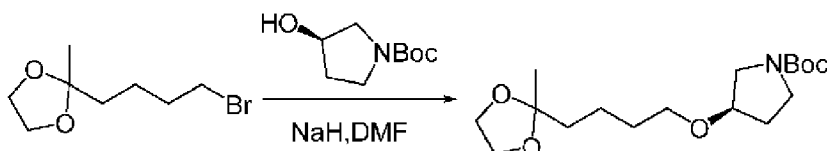
Síntesis de productos intermedios

[0122] Los siguientes productos intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se indican a continuación para su uso en la síntesis de los compuestos 1-3:

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

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

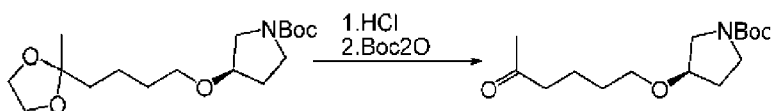
[0123]



[0124] Se agitó a 100° C durante 6 h una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,09 g, 5,41 mmol), 2-(4-bromobutyl)-2-metil-1,3-dioxolano (1,2 g, 5,41 mmol) e hidruro de sodio (260 mg, 10,82 mmol) en DMF (5 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (380 mg). Rendimiento 21% (ESI 330.2 (M+H)⁺).

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

[0125]

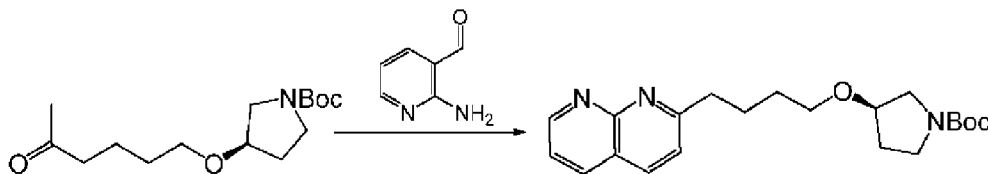


[0126] Se trató 3-(4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,3 g, 3,95 mmol) con una solución de HCl/dioxano (4,0 M, 10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con acetona (10 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió carbonato potásico para ajustar el pH a 8~9, seguido de Boc₂O (1,24 g 5,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 15:1) para dar el producto

deseado 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (820 mg). Rendimiento 73% (ESI 186 (M-100)⁺, 230 (M-56)⁺).

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

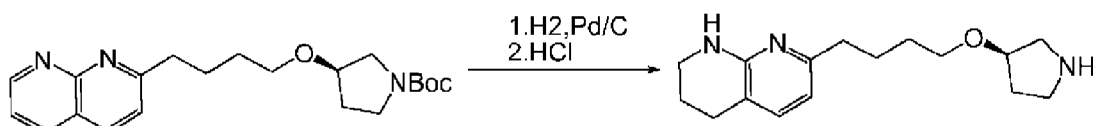
[0127]



[0128] Se agitó a 85° C durante 4 h una mezcla de 3-(5-oxohexiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (820 mg, 2,88 mmol), 2-aminonicotinaldehído (456 mg, 3,77 mmol) y pirrolidina (265 mg, 3,77 mmol) en DMF (5 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 15:1) para dar el producto deseado 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (750 mg). Rendimiento 70% (ESI 372.2 (M+H)⁺).

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

[0129]

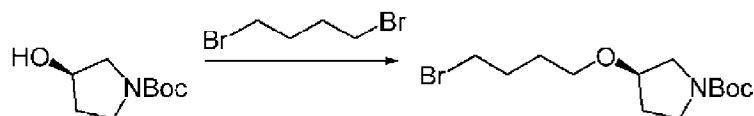


[0130] Se agitó a 60° C durante 6 horas bajo hidrógeno una mezcla de 3-(4-(1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (750 mg, 2,02 mmol), Pd/C (10%, 500 mg) en EtOAc (10 ml). La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución de HCl/dioxano (4,0 M, 4 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado diclorhidrato de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un sólido blanco (600 mg). Rendimiento 96% (ESI 276.2 (M+H)⁺).

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

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

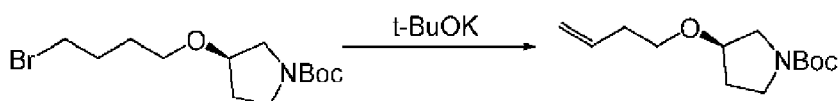
[0131]



[0132] A una solución de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol) en n-heptano (10 ml) se añadió hidróxido de sodio al 50% en agua (5 ml, 31,2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (43,0 mg, 0,13 mmol) y 1,4-dibromobutano (1,595 ml, 13,35 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=4:1) para dar el producto deseado 3-(4-bromobutoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (686 mg). Rendimiento 80% (ESI 314 (M+H-Boc)⁺).

Paso 2: 3-(bu-3-eniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

[0133]

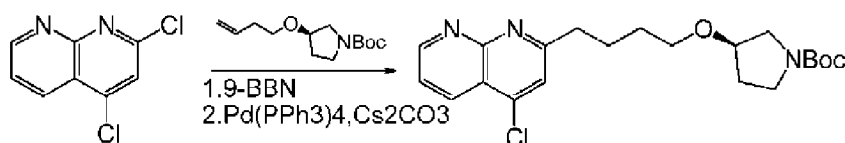


[0134] A una solución de (R)-3-(4-bromobutoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (512 mg, 1,58 mmol) en THF (10 ml) a 0° C se añadió t-BuOK (446 mg, 3,97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x 20ml). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado 3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (355 mg). Rendimiento 90% (ESI 186 (M+H-Boc) +).

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

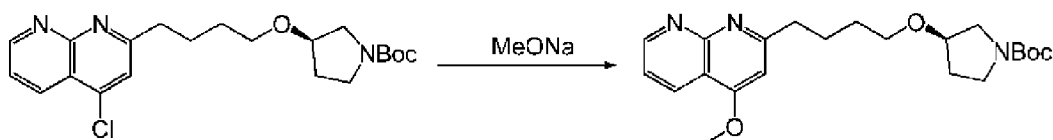
[0135]



[0136] A una solución de 3-(but-3-enilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (486 mg, 1,8 mmol) en THF (seco, 2 ml) bajo Ar se le añadió 9-BBN (solución 0,5M en THF, 7,2 ml, 3,6 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-1,8-naftiridina (360 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (1730 mg, 5,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (208 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml). La reacción se agitó a 90° C durante 1,5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1 a 1:10) para dar el producto deseado 3-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 41% (ESI 406 (M+H) +).

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

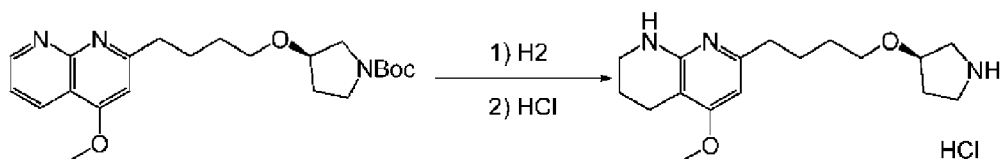
[0137]



[0138] A una solución de 3-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (76 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe (45 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante la noche, después se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado 3-(4-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (60 mg). Rendimiento 80% (ESI 402 (M+H) +).

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

[0139]

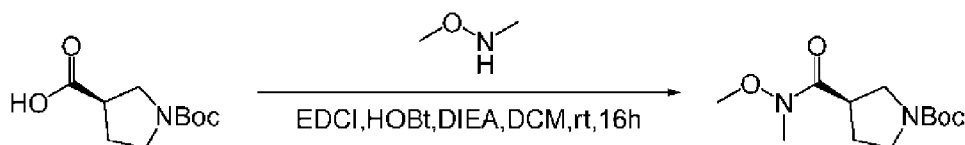


[0140] Se agitó bajo hidrógeno en globo a 30° C durante 17 horas una mezcla de 3-(4-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (60 mg, 0,15 mmol) y Pd/C (10%, 30 mg) en EtOAc (10 ml). La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 4M en dioxano (3 ml, 12 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado diclorhidrato de (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (45 mg). Rendimiento 88% (ESI 306 (M+H)⁺).

Preparación de diclorhidrato de (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

60 Paso 1: 3-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

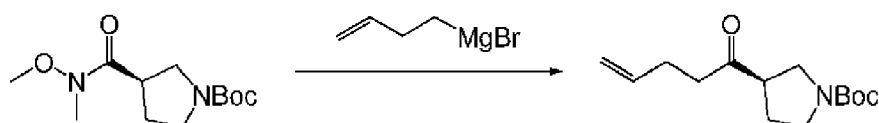
[0141]



[0142] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (10,0 g, 46,5 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6,8 g, 69,8 mmol), EDCI (17,8 g, 93,0 mmol), HOBt (12,6 g, 93,0 mmol) y diisopropiletilamina (18,1 g, 139,5 mmol) en diclorometano (120 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado 3-(metoxi(metil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite incoloro (7,5 g). Rendimiento 63%. (ESI 259.0 (M+H) +).

Paso 2: 3-pent-4-enoilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

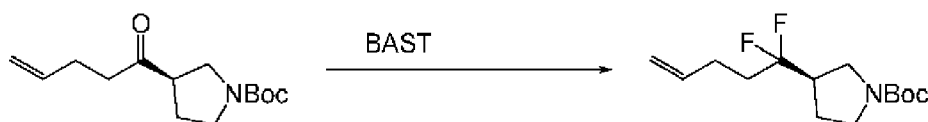
[0143]



[0144] A una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7 g, 27,1 mmol) en THF (40 ml) a 0° C, se añadió gota a gota solución de bromuro de 3-butenilmagnesio 0,5 M en THF (108 ml, 54 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo con NH₄Cl sat. NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 40ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar el producto deseado 3-pent-4-enoilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (4,4 g). Rendimiento 64%. (ESI 254.0 (M+H) +).

Paso 3: 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

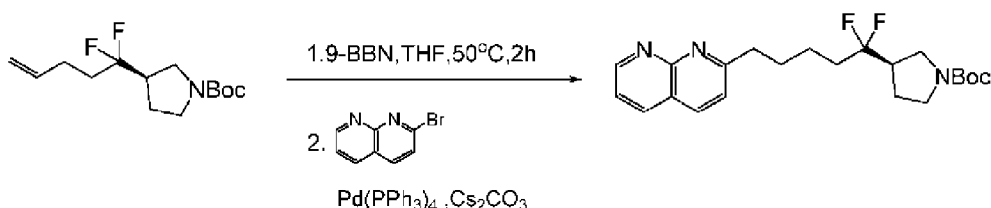
[0145]



[0146] Se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas una mezcla de 3-pent-4-enoilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (4,4 g, 17,4 mmol) y BAST (19,2 g, 87 mmol). La reacción se detuvo con MeOH (2 ml), se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (1,7 g). Rendimiento 36% (ESI 276 (M+H) +).

Paso 4: 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

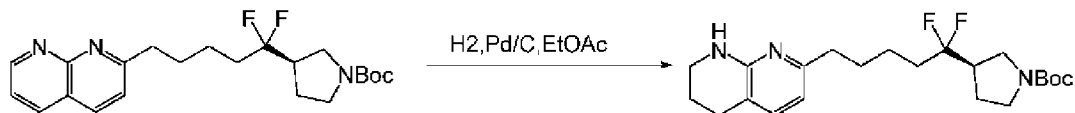
[0147]



[0148] A una solución de 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,4 g, 5,1 mmol) en THF (seco, 5 ml) bajo Ar, se añadió 9-BBN (solución 0,5 M en THF, 20,4 ml, 10,2 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2-bromo-1,8-naftiridina (1,07 g, 5,1 mmol), carbonato de cesio (4,98 g, 15,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (295 mg, 0,255 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó a 90° C durante 1,5 horas, después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 30:1) para dar el producto deseado 3-(1,1-difluoro-5-(1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (1g). Rendimiento 48% (ESI 406 (M+H) +).

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

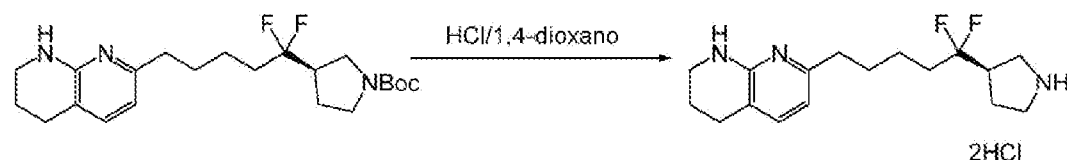
[0149]



[0150] Se agitó bajo globo de H₂ a 40° C durante 16 horas una mezcla de 3-(1,1-difluoro-5-(1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1 g, 2,47 mmol), Pd/C (200 mg, 20 % en peso) en acetato de etilo (20 ml). La reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado 3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (1g). Rendimiento 98% (ESI 410 (M+H) ⁺).

Paso 6: (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina

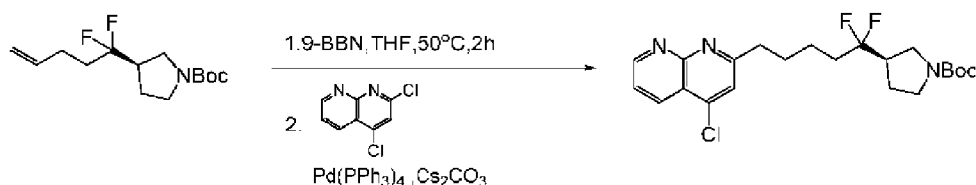
[0151]



[0152] Se trató 3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1 g, 2,44 mmol) con HCl en 1,4-dioxano (4M, 10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina como sal de HCl (930 mg). Rendimiento 99% (ESI 310 (M+H) ⁺).

Preparación de diclorhidrato de (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina**Paso 1: 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

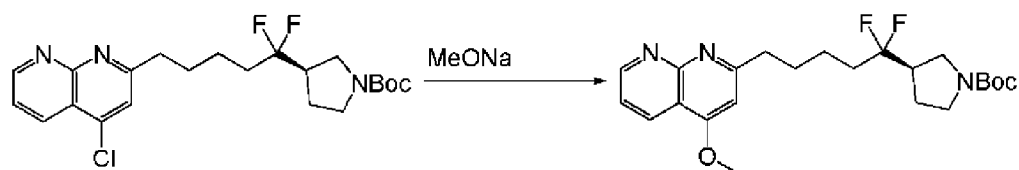
[0153]



[0154] A una solución de 3-(1,1-difluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,4g, 5,1 mmol) en THF (seco, 5 ml) bajo Ar, se añadió 9-BBN (solución 0,5M en THF, 20,4 ml, 10,2 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-1,8-naftiridina (1,01 g, 5,1 mmol), carbonato de cesio (4,98 g, 15,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (295 mg, 0,255 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó a 90° C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 30:1) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (0,95 g). Rendimiento 42% (ESI 440 (M+H) ⁺).

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

[0155]

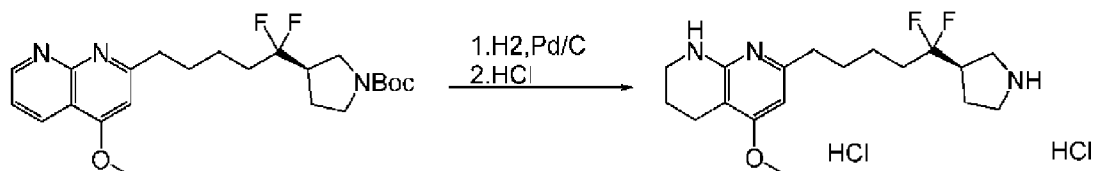


[0156] A una solución de 3-(5-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-1,1-difluoropentil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

(0,95 g, 2,16 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió metóxido de sodio (233 mg, 4,32 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 15 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un aceite incoloro (750 mg). Rendimiento 80% (ESI 436 (M+H) +).

Paso 3: diclorhidrato de (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina

[0157]

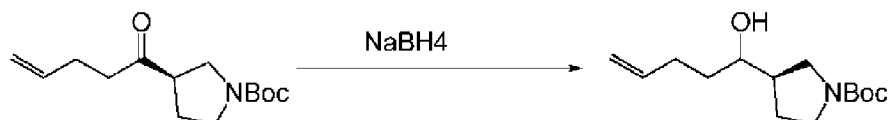


[0158] Se agitó bajo hidrógeno en globo a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de 3-(1,1-difluoro-5-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (750 mg, 1,72 mmol) y Pd/C (10%, 75 mg) en EtOAc (50 ml). La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl en 1,4-dioxano (4M, 10 ml) a 25° C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar diclorhidrato de (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (620 mg). Rendimiento 88% (ESI 340 (M+H) +).

Preparación de diclorhidrato de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina

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

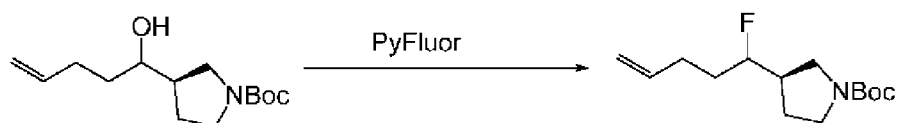
[0159]



[0160] A una solución de 3-pent-4-enoilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (253 mg, 1 mmol) en MeOH (10 ml) a 0° C, se añadió NaBH₄ (46 mg, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado 3-(1-hidroxipent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo como un aceite incoloro (210 mg). Rendimiento 82% (ESI 256 (M+H) +).

Paso 2: 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo

[0161]

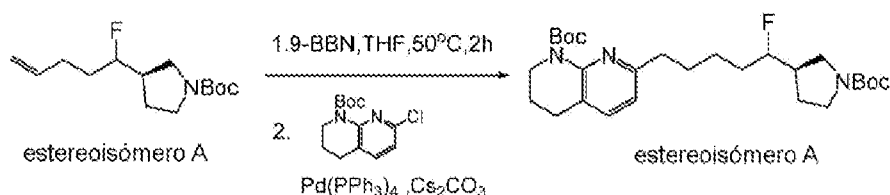


[0162] Se agitó a 50° C durante la noche una mezcla de 3-(1-hidroxipent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (210 mg, 0,82 mmol), PyFluor (199 mg, 1,23 mmol) y DBU (187 mg, 1,23 mmol) en tolueno (2 ml) en un tubo sellado. La mezcla de la reacción se repartió entre HCl 0,5 M acuoso (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=2:1) para dar el producto deseado 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo como un aceite incoloro (85 mg). Rendimiento del 40% (ESI 258 (M+H) +). El producto racémico se separó mediante SFC quiral preparativa (columna IG) para dar el estereoisómero A del 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (Rt = 1,88 min, 30 mg) y el estereoisómero B del 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (Rt = 2,96 min, 25 mg) como un aceite incoloro.

Paso 3: estereoisómero A de 7-(5-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

[0163]

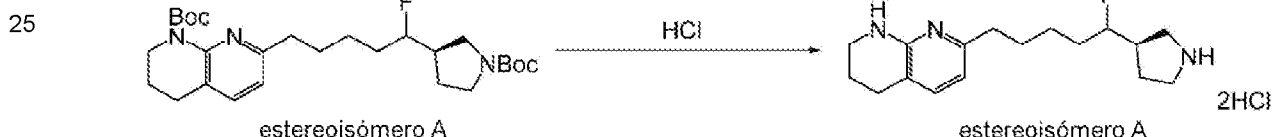
5



[0164] A una solución del estereoisómero A 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (1 g, 3,89 mmol) en THF (seco, 10 ml) bajo Ar, se añadió 9-BBN (solución 0,5M en THF, 15,6 ml, 7,78 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 3,89 mmol), carbonato de cesio (3,81 g, 11,7 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (225 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La reacción se agitó a 90° C durante 17 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=1:1 a 1:10) para dar el producto deseado estereoisómero A de 7-(5-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,1 g). Rendimiento 57% (ESI 492 (M+H) ⁺).

Paso 4: diclorhidrato de estereoisómero A de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

[0165]



[0166] El estereoisómero A de 7-(5-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,24 mmol) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4M, 20 ml) a 25° C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto deseado diclorhidrato de estereoisómero A 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (783 mg). Rendimiento 96% (ESI 292 (M+H) ⁺).

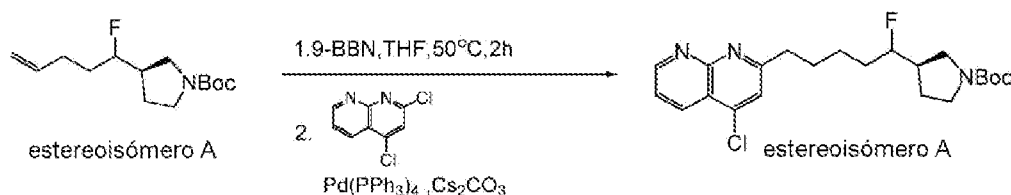
[0167] El estereoisómero B de diclorhidrato de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina se preparó por el mismo método partiendo del estereoisómero B 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

[0168] El diclorhidrato de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina también se preparó como una mezcla del estereoisómero A y el estereoisómero B mediante el mismo método partiendo de la mezcla del estereoisómero A y el estereoisómero B de 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

Preparación de diclorhidrato de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentilo)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Paso 1: estereoisómero A del (3R)-3-(5-(4-fluoro-1,8-naftiridin-2-il)-1-fluoropentil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0169]

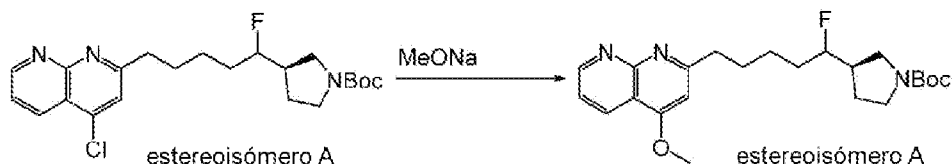


[0170] A una solución del estereoisómero A 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (1,3 g, 5,0 mmol) en THF (seco, 5 ml) bajo Ar, se añadió 9-BBN (solución 0,5M en THF, 20 ml, 10,0 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 5,1 mmol), carbonato de cesio (4,98 g, 15,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (295 mg, 0,255 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó a 90° C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo

se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 30:1) para dar el producto deseado estereoisómero A de (3R)-3-(5-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-1-fluoropentil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,95 g). Rendimiento 45% (ESI 422 (M+H) +).

Paso 2: estereoisómero A de (3R)-3-(1-fluoro-5-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

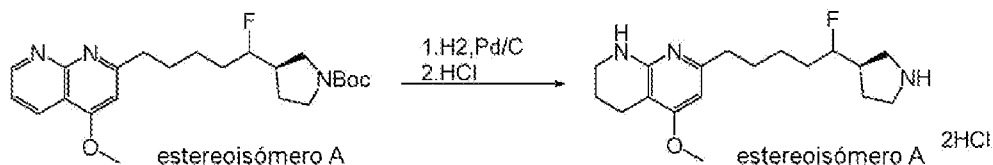
[0171]



[0172] A una solución de estereoisómero A de (3R)-3-(5-(4-(4-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-1-fluoropentil)pirrolidin-1-carboxilato (0,95 g, 2,25 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOMe (243 mg, 4,50 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 15 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado, estereoisómero A de (3R)-3-(1-fluoro-5-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como aceite incoloro (780 mg). Rendimiento 83% (ESI 418 (M+H) +).

Paso 3: diclorhidrato de estereoisómero A 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

[0173]



[0174] Se agitó bajo hidrógeno en globo a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla del estereoisómero A de (3R)-3-(1-fluoro-5-(4-metoxi-1,8-naftiridin-2-il)pentil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,87 mmol) y Pd/C (10%, 78 mg) en EtOAc (50 ml). La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl en 1,4-dioxano (4M, 10 ml) a 25° C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar diclorhidrato del estereoisómero A de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un aceite incoloro (690 mg). Rendimiento 94% (ESI 322 (M+H)+).

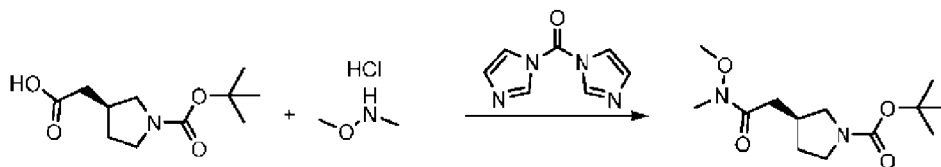
[0175] El **diclorhidrato del estereoisómero B de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina** se preparó mediante el mismo método a partir del estereoisómero B de 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo.

[0176] El **diclorhidrato de 7-(5-fluoro-5-((R)-pirrolidin-3-il)pentil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina** también se preparó como una mezcla del estereoisómero A y el estereoisómero B mediante el mismo método partiendo de la mezcla de 3-(1-fluoropent-4-enil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo del estereoisómero A y el estereoisómero B.

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

Paso 1: (S)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0177]

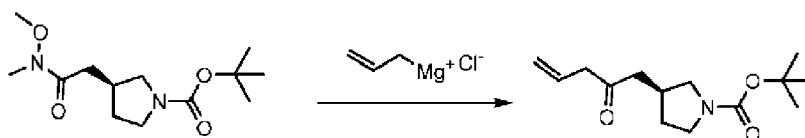


[0178] A una solución de ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (3 g, 13,08 mmol) en diclorometano

(75 ml) se añadió CDI (2,122 g, 13,08 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,276 g, 13,08 mmol), y después de agitar durante 3 horas adicionales, el mezclado se detuvo con ácido clorhídrico (solución 1 M en agua). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice; heptano, 10%-80% de acetato de etilo) para dar el producto deseado (S)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,95 g). Rendimiento 83% (ESI 217 (M-tBu+H)⁺).

Paso 2: (S)-3-(2-oxopent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

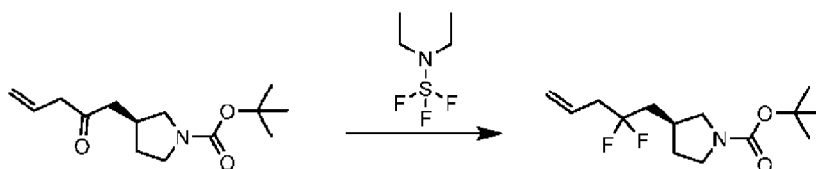
[0179]



[0180] A una solución enfriada con hielo de (S)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,77 g, 17,51 mmol) en THF (90 ml) se añadió cloruro de alilmagnesio (12,36 ml, 21,02 mmol, solución 1,7 M en THF) gota a gota durante 10 minutos. Después de 10 minutos se detuvo el enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se vertió en cloruro amónico acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice; heptano, 10%-40% de acetato de etilo) para dar el producto deseado (S)-3-(2-oxopent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,05 g). Rendimiento 91% (ESI 198 (M-tBu+H)⁺).

Paso 3: (S)-3-(2,2-difluoropent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

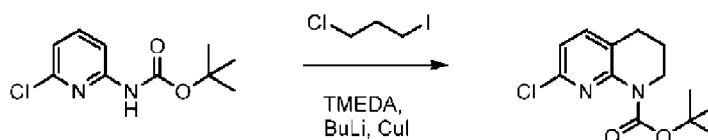
[0181]



[0182] En un vial de 24 ml, se añadió DAST (21,79 ml, 178 mmol) a (S)-3-(2-oxopent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,69 g, 14,57 mmol). El vial se selló y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se añadió gota a gota a hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (220 g de sílice; heptano, 2%-20% de acetato de etilo) para dar el producto deseado (S)-3-(2,2-difluoropent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g). Rendimiento 25% (ESI 220 (M-tBu+H)⁺).

Paso 4: 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

[0183]

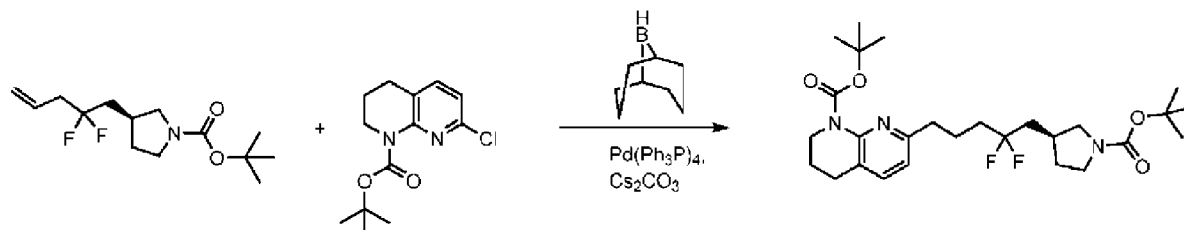


[0184] A una solución de TMEDA (4,36 ml, 28,9 mmol) en THF (30 ml) a -20° C se añadió n-butilio (12,03 ml, 28,9 mmol, solución 2,4 M en hexanos) durante diez minutos. La mezcla se agitó a 10° C durante 30 minutos, después se enfrió a -78° C y se añadió una solución de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (3 g, 13,12 mmol) en THF (15 ml) durante 5 minutos. Después de 40 minutos, se añadió yoduro de cobre(I) (2,499 g, 13,12 mmol), y la mezcla se agitó a -10° C durante 1 hora. Se añadió 1-cloro-3-yodopropano (2,113 ml, 19,68 mmol) durante 1 minuto, y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la mezcla se añadió a hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó en diclorometano (30 ml), se filtró a través de

un embudo sinterizado de vidrio y se concentró hasta la mitad de su volumen, aplicándose después a una columna ultrarrápida (120 g de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 2-20% en heptano. El eluyente que salía de la columna se hacía pasar por una columna de carbonato potásico. Se obtuvo el producto deseado, 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,637 g). Rendimiento 74% ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.93 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

Paso 5: (S)-7-(5-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4,4-difluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

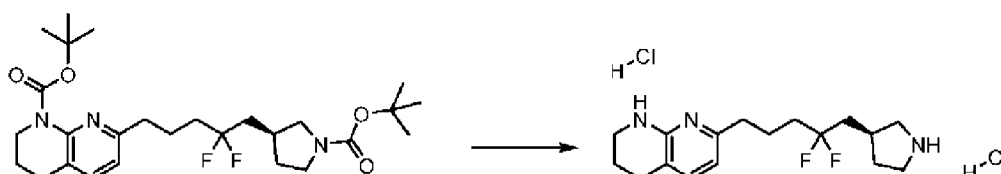
[0185]



[0186] Se purgó con argón durante 10 minutos una solución de (S)-3-(2,2-difluoropent-4-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (205 mg, 0,745 mmol) en THF (2 ml). A continuación, se añadió 9-BBN (1,638 ml, 0,819 mmol, solución 0,5 M en THF). Después de 1 hora, se añadió 9-BBN adicional, solución 0,5 M en THF (0,893 ml, 0,447 mmol). Después de 30 minutos, esta solución se añadió a una mezcla de 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,745 mmol), carbonato de cesio (364 mg, 1,117 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (43,0 mg, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), que se había purgado con argón durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 70° C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g; heptano, 10%-33% de acetato de etilo) para dar el producto deseado (S)-7-(5-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4,4-difluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (216 mg). Rendimiento 51% (ESI 510 (M+H) $^+$).

Paso 6: diclorhidrato de (S)-7-(4,4-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

[0187]

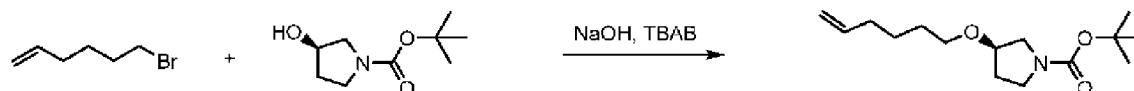


[0188] A una solución de (S)-7-(5-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4,4-difluoropentil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (827 mg, 1,623 mmol) en metanol (16 ml) se añadió ácido clorhídrico (16,23 ml, 64,9 mmol de solución 4N en dioxano). Después de 22 horas, se añadió ácido clorhídrico adicional (8,11 ml, 32,5 mmol, solución 4N en dioxano). La mezcla se agitó durante 23 horas, después se concentró y el residuo se coevaporó dos veces con acetonitrilo para dar el producto deseado diclorhidrato de (S)-7-(4,4-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (674 mg). Rendimiento 100% (ESI 310 (M-2HCl+H) $^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.40 (s, 1H), 9.40 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.26 (m, 4H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.72 (m, 5H), 1.63 - 1.48 (m, 1H).

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

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

[0189]

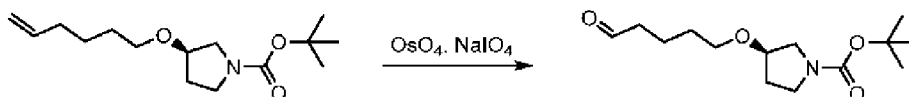


[0190] A una suspensión de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,8 g, 68,4 mmol), bromuro de

tetrabutilamonio (1,102 g, 3,42 mmol) y 6-bromo-1-hexeno (13,71 ml, 103 mmol) en heptano (256 ml) se añadió hidróxido de sodio (128 ml, 68,4 mmol, solución al 50% en peso en agua). La mezcla se agitó vigorosamente a 80° C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con heptano y dos veces con éter dietílico/heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (600 g de sílice, 5 -> 14% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado (R)-3-(hex-5-en-1-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (14,93 g). Rendimiento 81%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.87 - 5.74 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.48 - 3.27 (m, 6H), 2.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 11H).

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

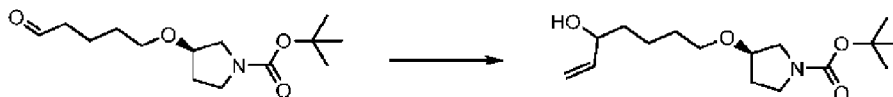
[0191]



[0192] A una solución de (R)-3-(hex-5-en-1-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (14,93 g, 55,4 mmol) en THF (420 ml) y agua (140 ml) se añadió peryodato sódico (26,1 g, 122 mmol) y tetróxido de osmio (1,5 ml, 0,232 mmol, solución al 4% en agua). Después de 1 hora, se añadió peryodato sódico adicional (5 g, 23,38 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (~600 g de sílice, 20 -> 50% de acetato de etilo en heptano). Se obtuvo el producto deseado: (R)-3-((5-oxopentil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,97 g). Rendimiento 72%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.77 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.50 - 3.27 (m, 6H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

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

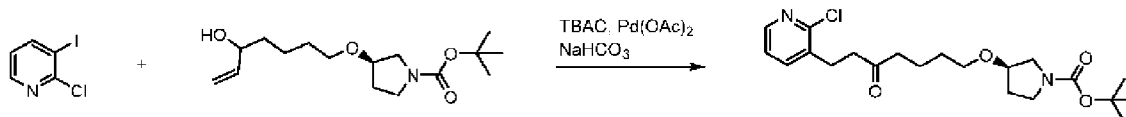
[0193]



[0194] A una solución de (R)-3-((5-oxopentil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,97 g, 40,4 mmol) en THF (70 ml) a 0° C se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (66,4 ml, 46,5 mmol, solución 0,7 M en THF). Después de 16 horas, la mezcla se detuvo con cloruro amónico saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 -> 50% EtOAc en heptano) para dar el producto deseado (3R)-3-((5-hidroxihept-6-en-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,68 g). Rendimiento 63%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.93 - 5.80 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 - 3.23 (m, 6H), 2.03 - 1.83 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.33 (m, 11H).

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

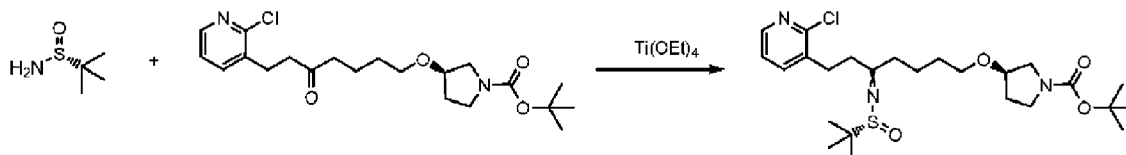
[0195]



[0196] Se disolvieron/suspendieron bajo argón en DMF (35 ml) (3R)-3-((5-hidroxihept-6-en-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,48 g, 35,0 mmol), 2-cloro-3-yodopiridina (4,19 g, 17,50 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0,486 g, 1,750 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (3,68 g, 43,8 mmol), y se burbujeó argón a través de esta mezcla durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio(II) (0,393 g, 1,750 mmol), y la mezcla se calentó a 50° C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 20 -> 55% EtOAc en heptano) para obtener el producto deseado (R)-3-((7-(2-cloropiridin-3-il)-5-oxoheptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g). Rendimiento 42%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.25 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 6H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

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

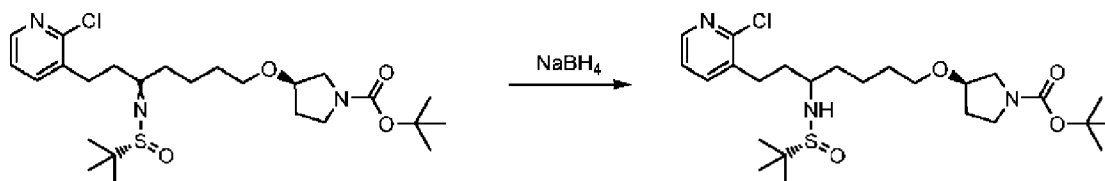
[0197]



[0198] A una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,799 g, 14,84 mmol) y (R)-3-((7-(2-cloropiridin-3-il)-5-oxoheptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g, 7,42 mmol) en THF (30 ml) se añadió etóxido de titanio(IV) (7,24 ml, 22,27 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50° C durante 20 horas, después se vertió sobre hidrogenocarbonato sódico acuoso semisaturado, se agitó durante 10 minutos, se transfirió a 2 viales de centrifuga y se centrifugó durante 5 min a 7800 rpm. Los líquidos se decantaron en un embudo de decantación. A continuación, los viales se llenaron con acetato de etilo, se agitaron vigorosamente y se centrifugaron de nuevo durante 5 minutos a 7800 rpm. Los líquidos se combinaron en el embudo de decantación. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (300 g de sílice, 35 - 65% de EtOAc en heptano) para obtener el producto deseado (R)-3-((5-((R)-terc-butilsulfinil)imino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,15 g). Rendimiento 78% (ESI 514/516 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.27 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 62.5, 7.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.54 - 3.24 (m, 6H), 3.16 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.35 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.35 - 1.11 (m, 9H).

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

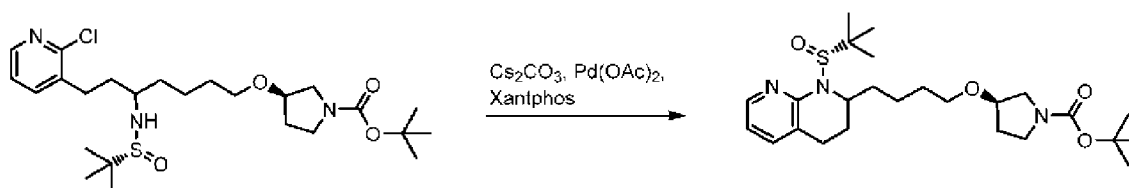
[0199]



[0200] A una solución de (R)-3-((5-((R)-terc-butilsulfinil)imino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,15 g, 6,13 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,278 g, 7,35 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se detuvo con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 -> 100% EtOAc en heptano) para obtener el producto deseado (3R)-3-((5-((R)-terc-butilsulfinil)amino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g). Rendimiento 85%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.49 - 3.22 (m, 7H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.64 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 11H), 1.25 (s, 9H).

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

[0201]



[0202] A una solución de (3R)-3-((5-((R)-terc-butilsulfinil)amino)-7-(2-cloropiridin-3-il)heptil)oxi)pirrolidin-1-

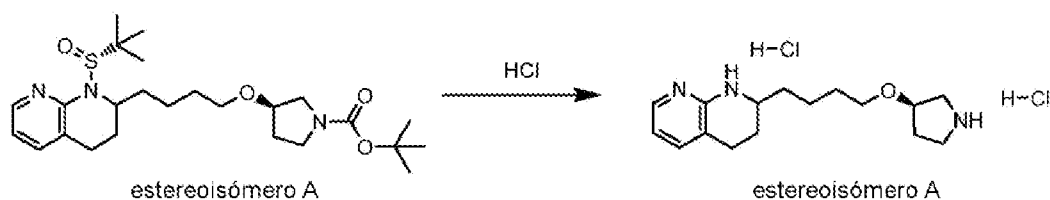
carboxilato de terc-butilo (3,05 g, 5,20 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió Xantphos (0,602 g, 1,040 mmol) y carbonato de cesio (3,39 g, 10,40 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio(II) (0,117 g, 0,520 mmol), y la reacción se burbujeó con argón durante 1 minuto y se agitó a 100° C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 → 100% EtOAc en heptano) para obtener el producto deseado (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (928 mg). Rendimiento 36% (ESI 480 (M+H) +). El compuesto se separó mediante SFC quiral para dar el estereoisómero A y el estereoisómero B. Aparato: sistema dirigido Waters Prep 100 SFC UV; Detector de Matriz de Fotodiodos (PDA) Waters 2998; Gestor de muestras Waters 2767; Software Masslynx™; GEstor de aplicaciones FractionLynx™, Método Acq.: Cell-2_f70_10_50_8mn_SW_120bar, Carga: 50 mg, Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250x21,2 mm, 5 µm), Flujo: 70 ml/min, Temperatura de columna: 35°C; ABPR: 120 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM de amoniaco en metanol, Gradiente lineal: t=0 min 10% B, t=5 min 50% B, t=7,5 min 50% B, t=8 min 10% B. Inyección: Sandwich 100 µl de metanol, Detección PDA: 210-320 nm, Recogida: Basado en PDA TIC.

[0203] Estereoisómero A de (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: 0,58 gramos, LC/MS ESI 480 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 6H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.49 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

[0204] Estereoisómero B de (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: 0,45 gramos, LC/MS ESI 480 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 6H), 2.87 - 2.62 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.49 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.27 (m, 10H).

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

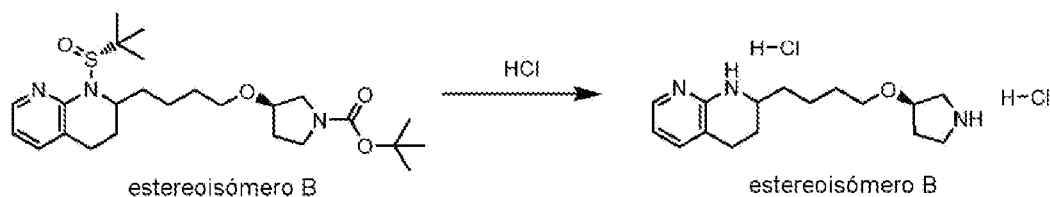
[0205]



[0206] A una solución de estereoisómero A de (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,58 g, 1,209 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 20,00 mmol, solución 4N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío y se coevaporó con metanol. Se añadió éter dietílico, lo que inició una lenta cristalización del producto. Después de reposar durante la noche, se raspó y se desprendió el material cristalizado y se trituró con éter dietílico. Después de unas pocas horas, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico fresco y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado diclorhidrato del estereoisómero A de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (438 mg) como un sólido beige. Rendimiento 100%. LC/MS ESI 276 (M-2HCl+H) +. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.75 - 7.66 (m, 2H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.23 - 1.12 (m, 1H). Specific Optical Rotation: 33.9° c=0.5, MeOH, 22.7°C, 589 nm.

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

[0207]



[0208] A una solución de estereoisómero B de (3R)-3-(4-(1-((R)-terc-butilsulfinil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-

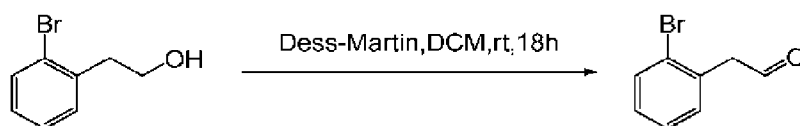
il)butoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,45 g, 0,938 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 20,00 mmol, solución 4N en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío y se coevaporó con metanol. Se añadió éter dietílico, lo que inició una lenta cristalización del producto. Después de reposar durante la noche, se raspó y se desprendió el material cristalizado y se trituró con éter dietílico. Después de unas pocas horas, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico fresco y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado diclorhidrato del estereoisómero B de 2-(4-(((R)-pirrolidin-3-il)oxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (289 mg) como un sólido beige. Rendimiento 85%. LC/MS ESI 276 (M-2HCl+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.74 - 7.66 (m, 2H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.44 (m, 7H). Rotación óptica específica: -48.3° c=0.5, MeOH, 22.7°C, 589 nm.

[0209] Para preparar los compuestos 1-3 se usaron los siguientes métodos:

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

Paso 1: 2-(2-bromofenil)acetaldehído

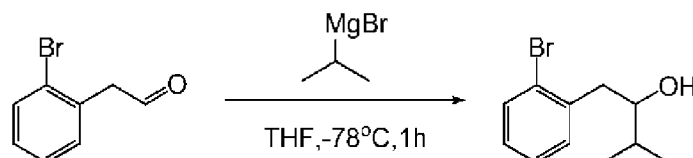
[0210]



[0211] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 2-(2-bromofenil)etanol (6,0 g, 29,8 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (15,2 g, 35,8 mmol) en DCM (60 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(2-bromofenil)acetaldehído como un aceite incoloro (4,5 g). Rendimiento 76%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 7.69-7.24(m, 4H), 3.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H).

Paso 2: 1-(2-bromofenil)-3-metilbutan-2-ol

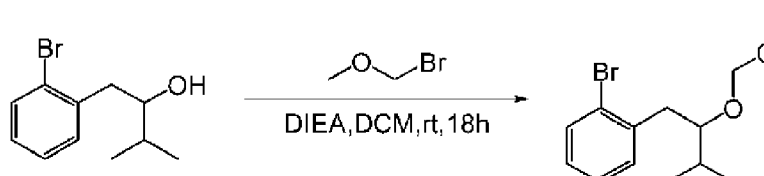
[0212]



[0213] A una solución de 2-(2-bromofenil)acetaldehído (4,5 g, 22,6 mmol) en THF (16 ml) a -78° C se añadió gota a gota solución de bromuro de isopropilmagnesio (3M, 11,3 ml, 33,9 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 1-(2-bromofenil)-3-metilbutan-2-ol como un aceite amarillo (2,8 g). Rendimiento 51%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29-7.27(m, 2H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H), 1.06-1.04(m, 6H).

Paso 3: 1-bromo-2-(2-(metoximetoxi)-3-metilbutil)benceno

[0214]

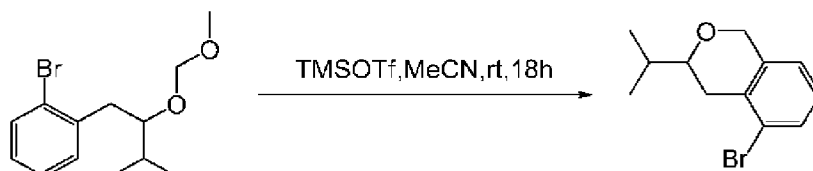


[0215] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 1-(2-bromofenil)-3-metilbutan-2-ol (2,8 g, 11,5 mmol), bromo(metoxi)metano (2,16 g, 17,3 mmol) y diisopropiletilamina (3,26 g, 25,3 mmol) en DCM (16 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar el producto deseado 1-bromo-2-(2-(metoximetoxi)-3-metilbutil)benceno como un aceite amarillo (1g).

Rendimiento 30%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 6H).

Paso 4: 5-bromo-3-isopropilisocromano

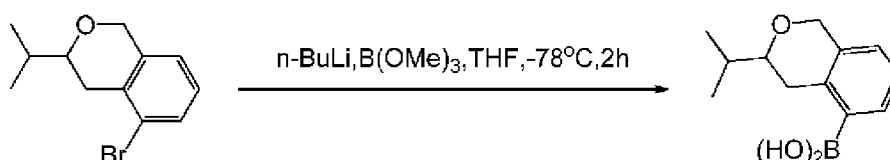
[0216]



[0217] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 1-bromo-2-(2-(metoximetoxi)-3-metilbutil)benzoceno (1 g, 3,5 mmol) y TMSOTf (777 mg, 3,5 mmol) en MeCN (12 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar el producto deseado 5-bromo-3-isopropilisocromano como un aceite amarillo (610 mg). Rendimiento 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 4.85-4.71 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 6H).

Paso 5: Ácido 3-isopropilisocroman-5-ilborónico

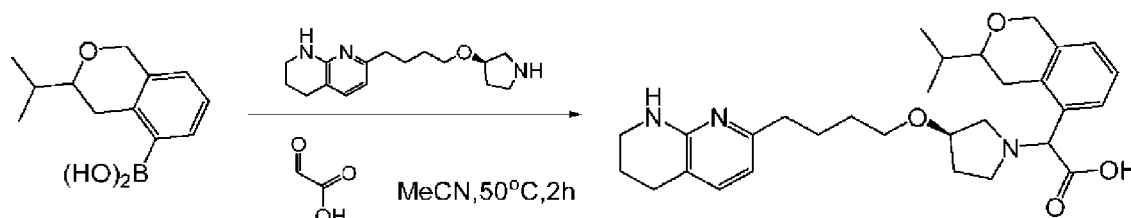
[0218]



[0219] A una solución de 5-bromo-3-isopropilisocromano (400 mg, 1,57 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1 ml, 2,5 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a -78°C y se añadió gota a gota una solución de trimetil borato (442 mg, 2,35 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora más a -78°C , después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la reacción se añadió HCl acuoso (1N, 20 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se extrajo con DCM (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para dar el producto deseado como un sólido blanco (250 mg). Rendimiento 72% (ESI: 219[M-H] $^-$).

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

[0220]



[0221] Se agitó a 50°C durante 2 horas una mezcla de ácido 3-isopropilisocroman-5-ilborónico (250 mg, 1,14 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (314 mg, 1,14 mmol) y ácido 2-oxoacético (50% de agua) (169 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (33-65% MeCN) para dar el producto ácido 2-(3-isopropilisocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (**compuesto 1**) como un sólido blanco (255 mg, rendimiento del 50%). El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa F para dar los productos diastereoméricos **compuesto 1-E1** (33 mg) y **compuesto 1-E2** (87 mg) como sólidos blancos, cada uno como mezcla de dos estereoisómeros.

[0222] **Compuesto 1-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 508.7 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 3H), 4.17 (s, 1H),

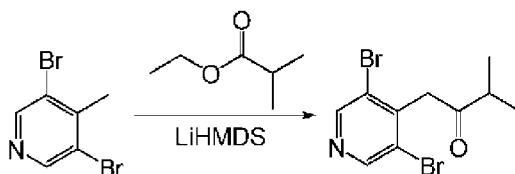
3.69 - 3.34 (m, 6H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.01 - 2.48 (m, 6H), 2.55-2.03 (m, 2H), 1.95 -1.58 (m, 7H), 1.14 - 0.96 (m, 6H).
Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.92min

[0223] **Compuesto 1-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 508.7 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 6.37 (d, J = 7.3Hz, 1H), 5.50-4.95 (m, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.69 - 3.34 (m, 6H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.01 - 2.48 (m, 6H), 2.55-2.03 (m, 2H), 1.95 -1.58 (m, 7H), 1.14 - 0.96 (m, 6H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 8.03min

Ejemplo 2: Preparación de ácido 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 2-E1 y 2-E2).

Paso 1: 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ona

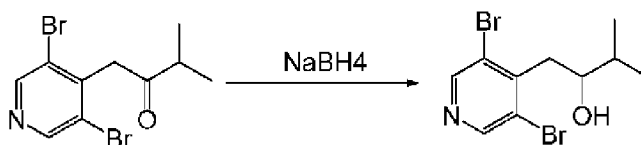
[0224]



[0225] A una solución de 3,5-dibromo-4-metilpiridina (2,0 g, 7,97 mmol) en THF (20 ml) a -78° C bajo Ar, se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 12 ml, 12 mmol). Después de 10 min, se dejó que la solución calentase hasta 0° C y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de isobutirato de etilo (1,39 g, 12 mmol) en THF (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se detuvo con NH₄Cl ac., se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar el producto deseado 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ona como un aceite incoloro (1,6 g). Rendimiento 63% (ESI 320 (M+H) +).

Paso 2: 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ol

[0226]



[0227] A una solución de 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ona (1,6 g, 4,98 mmol) en MeOH (30 ml) a 0° C, se añadió NaBH₄ (284 mg, 7,47 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se ajustó a pH= 6 con NH₄Cl acuoso, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ol como un aceite incoloro (1,5 g). Rendimiento 93% (ESI 322 (M+H) +).

Paso 3: 5-bromo-3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-1-ol

[0228]

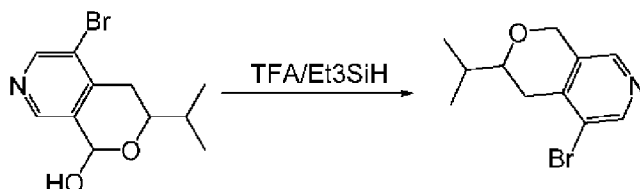


[0229] A una solución de 1-(3,5-dibromopiridin-4-il)-3-metilbutan-2-ol (4,0 g, 12,4 mmol) en THF (40 ml) a -78° C se añadió BuLi (2,5M, 7,4 ml, 18,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 20 min a -78° C. Después se añadió DMF (1,35 g, 18,5 mmol), y la reacción se agitó durante 10 min a -78° C, después se vertió en solución de NH₄Cl sat (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2x 30ml), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =2:1) para dar el producto deseado 5-bromo-3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-1-ol como un aceite incoloro (850 mg). Rendimiento 24% (ESI 286 (M+H) +). ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 6H).

Paso 4: 5-bromo-3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina

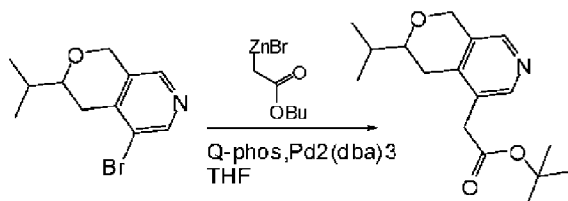
[0230]



[0231] A una solución de 5-bromo-3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-1-ol (200 mg, 0,7 mmol) en DCM (15ml) a 0° C se añadió TFA (0,35 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió trietilsilano (0,7 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se ajustó a pH=7~8 con solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado 5-bromo-3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina como un aceite incoloro (160 mg). Rendimiento 89% (ESI 256 (M+H)⁺).

Paso 5: 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo

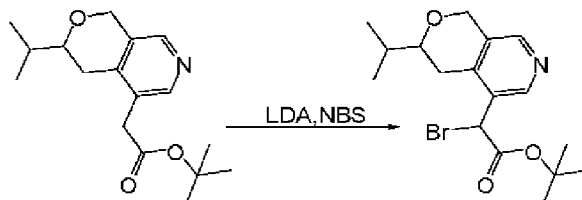
[0232]



[0233] A una mezcla de 3-bromo-2,6-diciclopropilpiridina (100 mg, 0,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,02 mmol) y Qphos (15 mg, 0,02 mmol) en THF (10 ml) se añadió solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1,0 M en THF, 3,85 ml, 3,85 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 2 horas, después se ajustó a pH=7~8 con solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =2:1) para dar el producto deseado 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (38 mg). Rendimiento 33% (ESI 292 (M+H)⁺).

Paso 6: 2-bromo-2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo

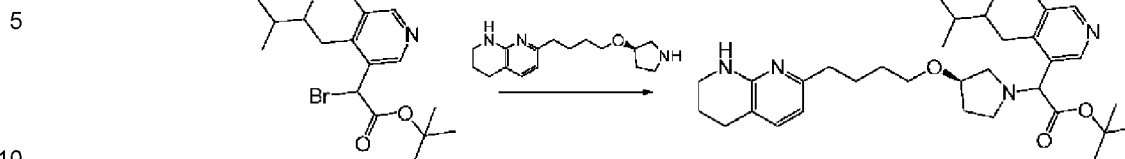
[0234]



[0235] A una solución de 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (60 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en THF/hexanos (0,21 ml, 0,41 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, y se añadió una solución de clorotrimetilsilano (45 mg, 0,41 mmol) en THF (1ml). La reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min, y se añadió una solución de NBS (75 mg, 0,41 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a -78° C durante 1 hora, se detuvo con MeOH (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado 2-bromo-2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (65 mg). Rendimiento 85 % (ESI 370,372(M+H)⁺).

Paso 7: 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

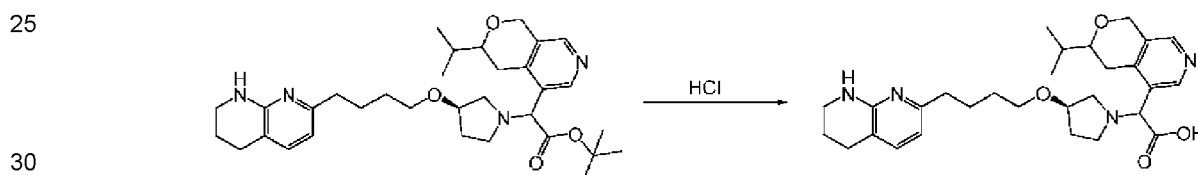
[0236]



[0237] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2-bromo-2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)acetato de terc-butilo (85 mg, 0,23 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (63 mg, 0,23 mmol) y diisopropiletilamina (90 mg, 0,69 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como aceite incoloro (60 mg). Rendimiento 46% (ESI 565 (M+H)⁺).

Paso 8: Ácido 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 2-E1 y 2-E2)

[0238]



[0239] Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una solución de 2-(3-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (60 mg, 0,11 mmol) en HCl/dioxano 4N (3 ml, 12 mmol). El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se ajustó a pH=7 con NH₃/MeOH (7N) y se purificó por HPLC preparativa A (40-70% MeCN) para dar los productos diastereoméricos **compuesto 2-E1** (20 mg) y **compuesto 2-E2** (10 mg) como sólidos blancos, cada uno como una mezcla de dos estereoisómeros.

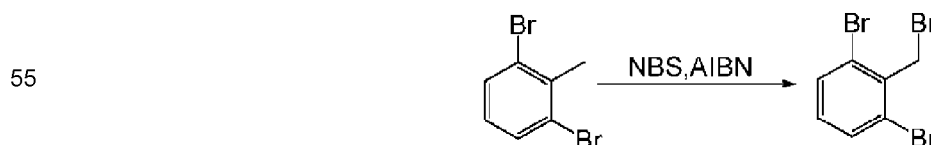
[0240] **Compuesto 2-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 509 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65-8.63 (m, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 7.28- 7.26 (m, 1H), 6.45 - 6.42 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78-4.58 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 5H), 3.30-2.50 (m, 10H), 2.20 - 1.50 (m, 9H), 1.02-1.00 (m, 6H).

[0241] **Compuesto 2-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 509 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65-8.63 (m, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 7.28- 7.26 (m, 1H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 5H), 3.30-2.50 (m, 10H), 2.15 - 1.50 (m, 9H), 1.05-1.00 (m, 6H).

Ejemplo: Preparación del ácido 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 3-E1 y 3-E2).

Paso 1: 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno

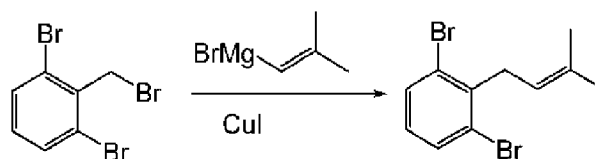
[0242]



[0243] Se agitó a reflujo durante la noche una mezcla de 1,3-dibromo-2-metilbenceno (7,5 g, 30 mmol) y NBS (8,01 g, 45 mmol) en CHCl₃ (120 ml), después se diluyó con agua (20 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 40:1~10:1) para dar el producto deseado 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno como sólido blanco (8,7 g, 88% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.04 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.85(s, 2H).

Paso 2: 1,3-dibromo-2-(3-metilbut-2-enil)benceno

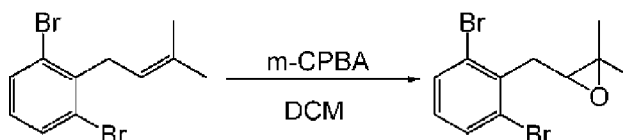
[0244]



[0245] Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 1,3-dibromo-2-(bromometil)benzono (10 mmol, 3,28 g), CuI (2,0 mol, 381 mg) y 2,2'-bipiridilo (2,0 mol, 312 mg) en THF (80 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió bromuro de 2-metil-1-propenilo y magnesio (20 mmol, 1,0 M en THF, 20 ml) a 0° C, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió bromuro de 2-metil-1-propenilo y magnesio adicional (20 mmol, 1,0 M en THF, 20 ml) a 0° C, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NH₄Cl ac. saturado (45 ml) y 25 por ciento de NH₃ ac. (25 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min, se filtró para eliminar el sólido y se extrajo con EtOAc (2x 40ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar el producto deseado 1,3-dibromo-2-(3-metilbut-2-enil)benzono como un aceite incoloro (730 mg). Rendimiento 24%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.92 (t, J=7.5Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.73 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.74(s, 3H).

Paso 3: 3-(2,6-dibromobencil)-2,2-dimetiloxirano

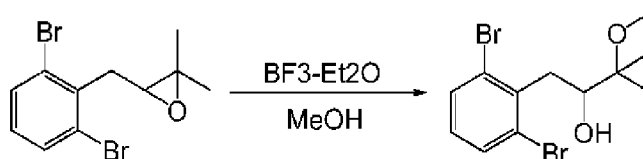
[0246]



[0247] A una solución de 1,3-dibromo-2-(3-metilbut-2-enil)benzono (450 mg, 2mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se añadió m-CPBA (2,4mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se ajustó a pH=7~8 con solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 40:1 ~ 20:1) para dar el producto deseado 3-(2,6-dibromobencil)-2,2-dimetiloxirano como un aceite incoloro (200 mg). Rendimiento 41%. (ESI 320.9 (M+H) +).

Paso 4: 1-(2,6-dibromofenil)-3-metoxi-3-metilbutan-2-ol

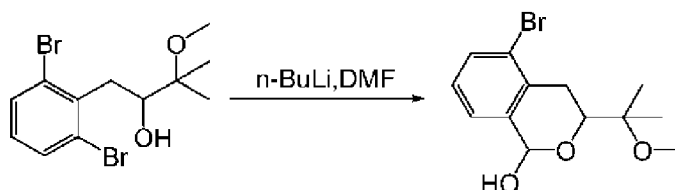
[0248]



[0249] A una solución de 3-(2,6-dibromobencil)-2,2-dimetiloxirano (1,02g, 3,2mmol) en MeOH (30ml) se añadió lentamente BF₃·Et₂O (0,64 ml) a 0° C. La reacción se agitó durante 10 min a 0° C. Después se ajustó el pH=7~8 con solución de NaHCO₃ sat., se concentró para eliminar el MeOH y se extrajo con EtOAc (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado 1-(2,6-dibromofenil)-3-metoxi-3-metilbutan-2-ol como un aceite incoloro (980 mg). Rendimiento 87% (ESI 375 (M+Na)+).

Paso 5: 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-1-ol

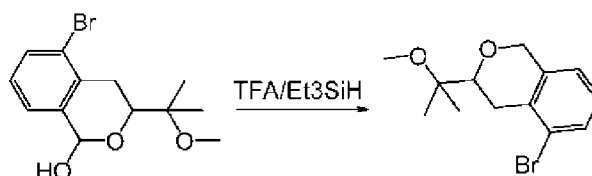
[0250]



[0251] A una solución de 1-(2,6-dibromofenil)-3-metoxi-3-metilbutan-2-ol (880 mg, 2,5 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se añadió gota a gota BuLi (2,5 M, 1,5 ml, 3,75 mmol). La reacción se agitó durante 20 min a -78°C y se añadió DMF (548 mg, 7,5 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a -78°C y después se vertió en solución de NH_4Cl sat. (12ml) y se extrajo con EtOAc (3x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =10:1) para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (TFA/ H_2O , MeCN) para dar el producto deseado 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-1-ol como un sólido blanco (212 mg). Rendimiento 28% (ESI 323 (M+Na)+).

Paso 6: 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocromano

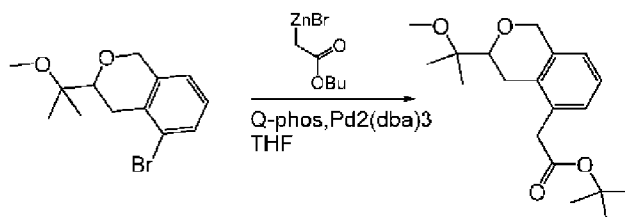
[0252]



[0253] A una solución de 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-1-ol (211 mg, 0,7 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se añadió TFA (0,35 ml). La reacción se agitó durante 10 min y se añadió trietilsilano (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se ajustó a $\text{pH}=7\sim 8$ con solución de NaHCO_3 sat. y se extrajo con DCM (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto deseado 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocromano como un aceite incoloro. Rendimiento 94% (ESI 307 (M+Na) +).

Paso 7: 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo

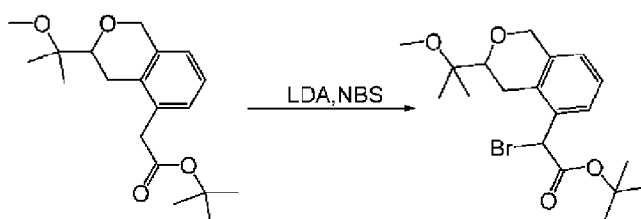
[0254]



[0255] A una mezcla de 5-bromo-3-(2-metoxipropan-2-il)isocromano (220 mg, 0,77 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28 mg, 0,031 mmol) y Q-phos (22 mg, 0,031 mmol) en THF (16 ml) se añadió una solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1,0 M en THF, 3,85 ml, 3,85 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas, después se ajustó a $\text{pH}=7\sim 8$ con solución de NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc (2x 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =10:1) para dar el producto deseado 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite rosa (410 mg). Rendimiento 82% (ESI 343.1 (M+23) +).

Paso 8: 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo

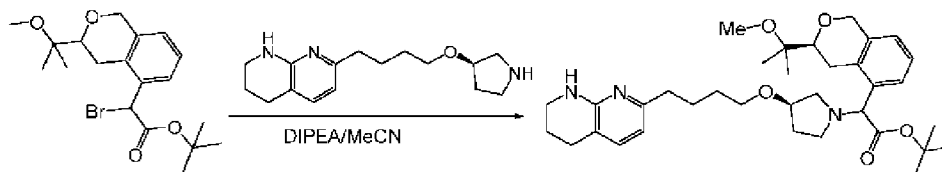
[0256]



[0257] A una solución de 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (203 mg, 0,63 mmol) en THF (8 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en THF/hexanos (0,63 ml, 1,26 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 20 min. A continuación se añadió una solución de clorotrimetilsilano (137 mg, 1,26 mmol) en THF (0,5 ml) y la reacción se agitó a -78° C durante otros 10 minutos. Después se añadió una solución de NBS (224 mg, 1,26 mmol) en THF (2 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 10 min, después se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ sat. y agua y se concentró al vacío para dar el producto bruto como aceite amarillo (250 mg), que se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. Rendimiento 75% (ESI 421.0 (M+23) +).

Paso 9: 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

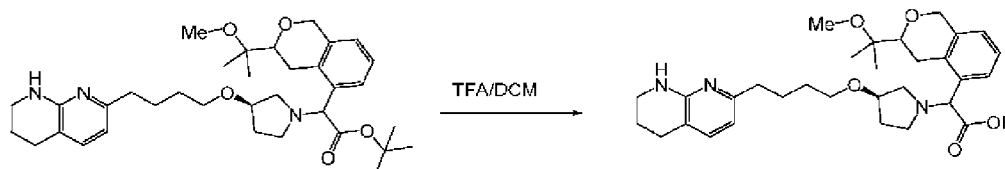
[0258]



[0259] Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (250 mg, 0,62 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (172 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (242 mg, 1,86 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa A (40-70% MeCN) para dar el 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo deseado como sólido blanco (181 mg). Rendimiento 47% (ESI 594.3 (M+H)+).

Etapa 10: Ácido 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 3-E1 y 3-E2).

[0260]



[0261] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (181 mg, 0,30 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (4 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30-65% de MeCN) para dar el producto racémico deseado (130 mg, 83% de rendimiento). El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa F para dar los productos diastereoméricos **compuesto 3-E1** (49 mg) y **compuesto 3-E2** (52 mg) como sólidos blancos, cada uno como mezcla de dos estereoisómeros.

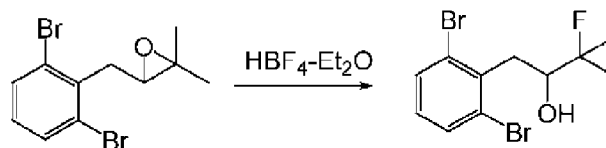
[0262] **Compuesto 3-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 538.3 (M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54(d, J=7.5Hz, 1H), 7.27(m,1H), 7.15(m,1H), 7.07(m,1H), 6.38(m,1H), 4.85 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.44-3.49(m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 4H), 2.96 - 2.99 (m, 2H), 2.53 - 2.72 (m, 4H), 2.14(m, 2H), 1.87-1.89(m,2H), 1.61 - 1.72(m,4H), 1.27-1.31(m,7H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 4.15min.

[0263] **Compuesto 3-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 538.3 (M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24(m,1H), 7.15(m,1H), 7.08(m,1H), 6.38(m,1H), 4.86 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.34-3.49(m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 2.91(m,1H), 2.53 - 2.72 (m, 4H), 2.11(m, 2H), 1.87-1.90(m,2H), 1.61 - 1.72(m,4H), 1.25-1.30(m,7H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 8.79min.

Ejemplo 4: Preparación del ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 4-E1 y 4-E2).

Paso 1: 1-(2,6-dibromofenil)-3-fluoro-3-metilbutan-2-ol

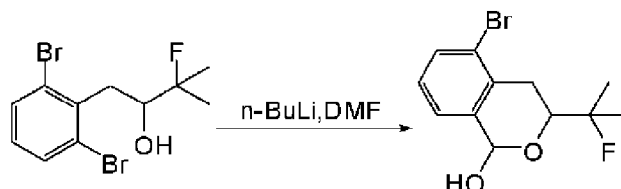
[0264]



[0265] A una solución enfriada de 3-(2,6-dibromobencil)-2,2-dimetiloxirano (4,8 g, 15 mmol) en DCM (120 ml) a -78°C , se añadió gota a gota $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ (2,43 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y después se detuvo con solución de NaHCO_3 ac. sat. 3 (20 ml) y se extrajo con DCM (2×30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 12:1) para dar el producto deseado 1-(2,6-dibromofenil)-3-fluoro-3-metilbutan-2-ol como un aceite incoloro (2,74 g). Rendimiento 54% (ESI 320.9 (M-HF), 362.8(M+23) +). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.21(m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

Paso 2: 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-1-ol

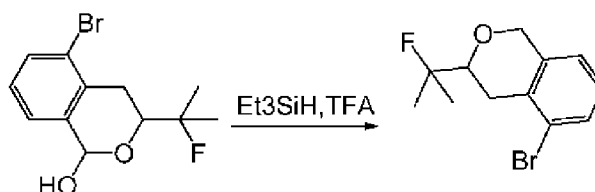
[0266]



[0267] A una solución enfriada de 1-(2,6-dibromofenil)-3-fluoro-3-metilbutan-2-ol (1,36 g, 4,0 mmol) en THF (seco, 20 ml) a -78°C bajo atmósfera de Ar se añadió gota a gota una solución de $n\text{BuLi}$ (2,5M en heptano, 2,4 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. Se añadió gota a gota DMF (877 mg, 12 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante 20 min. La reacción se vertió en solución de NH_4Cl sat. (20 ml), y el producto bruto se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 20:1) para dar el producto 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-1-ol como un aceite incoloro (281 mg). Rendimiento 18% (ESI 311 (M+23) +).

Paso 3: 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano

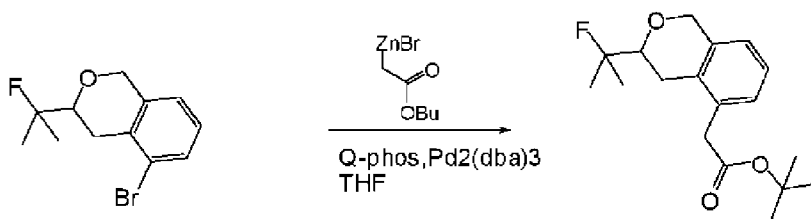
[0268]



[0269] A una solución enfriada de 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-1-ol (570 mg) en DCM (10 ml) a 0°C , se añadió TFA (0,6 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, después se añadió trietilsilano (1,2 ml), y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se detuvo con solución de NaHCO_3 ac. sat. (10 ml) y se extrajo con DCM (2×10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 30:1 $\rightarrow$ 20:1) para dar el producto deseado 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano como un aceite incoloro (436 mg). Rendimiento 81%. ESI 253 (M-HF). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.91-4.77 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 2H), 1.52 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H).

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

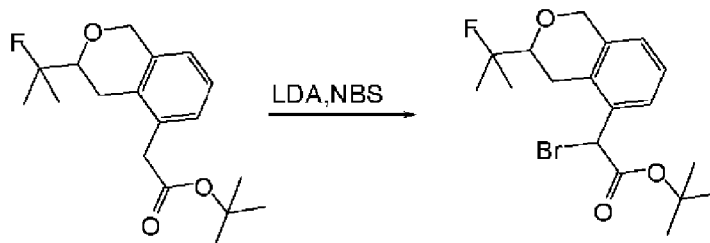
[0270]



[0271] A una mezcla de 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano (436 mg, 1,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73 mg, 0,08 mmol) y Q-phos (57 mg, 0,08 mmol) en THF (3 ml) bajo Ar se añadió una solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 8 ml, 8,0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se detuvo con solución de NaHCO_3 sat. ac., se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 100:1 $\rightarrow$ 20:1) para dar el producto deseado 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite rojo pálido (153 mg). Rendimiento 31% (ESI 331.0 (M+23) +). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

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

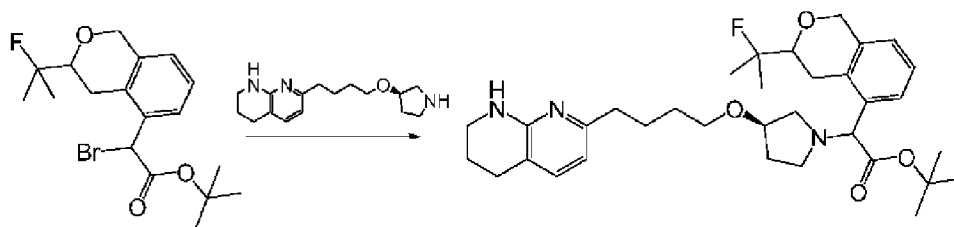
[0272]



[0273] A una solución enfriada de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (153 mg, 0,5 mmol) en THF (5 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 0,5 ml, 1,0 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, a continuación se añadió clorotrimetilsilano (109 mg, 1,0 mmol), y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. A continuación se añadió una solución de N-bromosuccinimida (178 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 30 min. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO_3 sat. ac. y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto bruto de 2-bromo-2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite naranja (193 mg, 61% de rendimiento), que se usó para el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

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

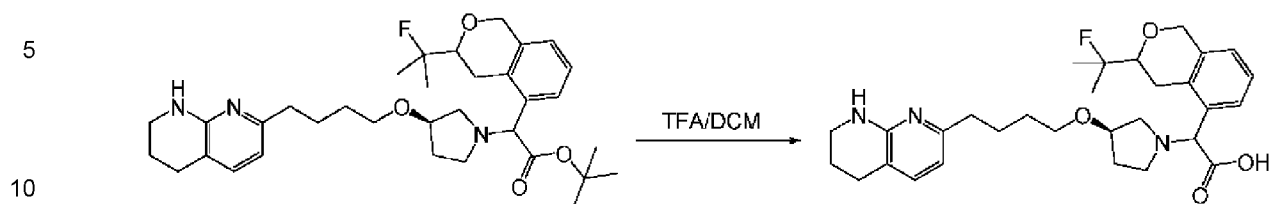
[0274]



[0275] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2-bromo-2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (193 mg, 0,5 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (138 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (194 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (8 ml). El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (30 $\rightarrow$ 65% MeCN) para dar el producto deseado 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un sólido blanco (58 mg). Rendimiento 20% (ESI 582 (M+H)⁺).

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

[0276]



[0277] A una solución de 2-(3-(2-fluoropropan-2-yl)isocroman-5-yl)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)butoxi)pirrolidin-1-yl)acetato de terc-butilo (58 mg, 0,1 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30 → 65% MeCN) para dar el **compuesto 4** como un sólido blanco (31 mg, 59% de rendimiento), que se separó por SFC quiral preparativa F para dar los productos **compuesto 4-E1** (11 mg) y **compuesto 4-E2** (11 mg) como sólidos blancos, cada uno como una mezcla de 2 estereoisómeros.

[0278] **Compuesto 4-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54-7.52 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 5H), 3.28-2.99 (m, 5H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 6H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 3.27 min.

[0279] **Compuesto 4-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.54 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.85-4.64 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 5H), 3.28-2.98 (m, 5H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 6H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 7.70 min.

Ejemplo 5: Preparación del ácido 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)pentil)pirrolidin-1-yl)-2-(3-(2-metoxipropan-2-yl)isocroman-5-yl)acético (compuestos 5-A-E1, 5-A-E2, 5-B-E1 y 5-B-E2).

Paso 1: estereoisómeros A y B de 2-(3-(2-metoxipropan-2-yl)isocroman-5-yl)acetato de terc-butilo

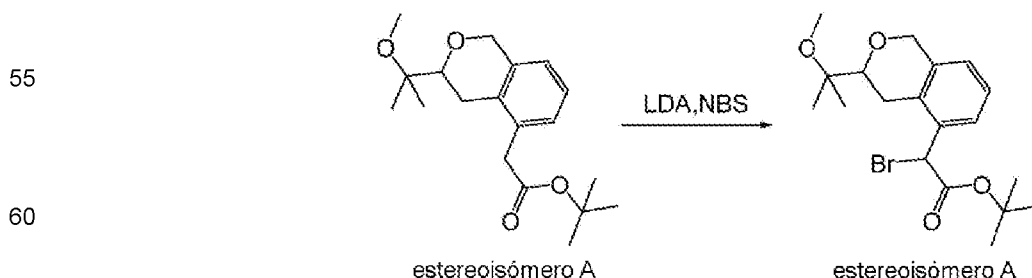
[0280]



[0281] Se separó 2-(3-(2-metoxipropan-2-yl)isocroman-5-yl)acetato de terc-butilo racémico (1,22 g) mediante SFC quiral preparativa D para dar los dos isómeros estereoisómero A (540 mg) y **estereoisómero B** (560 mg) como aceites amarillos.

Paso 2: estereoisómero A de 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-yl)isocroman-5-yl)acetato de terc-butilo

[0282]

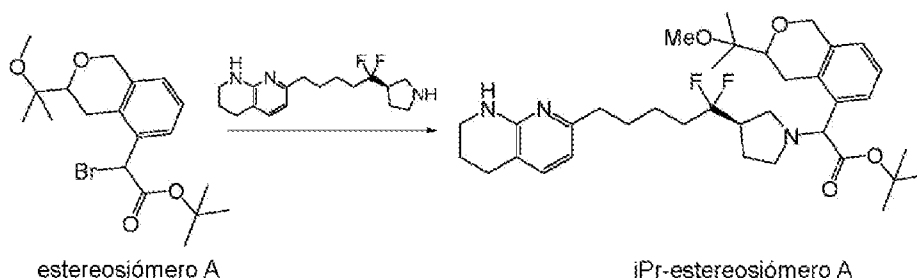


[0283] A una solución del estereoisómero A de 2-(3-(2-metoxipropan-2-yl)isocroman-5-yl)acetato de terc-butilo (240 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en

THF/hexanos, 1,0 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, después se añadió clorotrimetilsilano (217 mg, 2,0 mmol), y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. Después se añadió una solución de N-bromosuccinimida (356 mg, 2,0 mmol) en THF (4 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 30 min. La reacción se detuvo con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución ac de NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 8:1) para dar el producto deseado estereoisómero A de 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (287 mg). Rendimiento 72% (ESI 421.0 (M+H) ⁺).

Paso 3: iPr-estereoisómero A de 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo

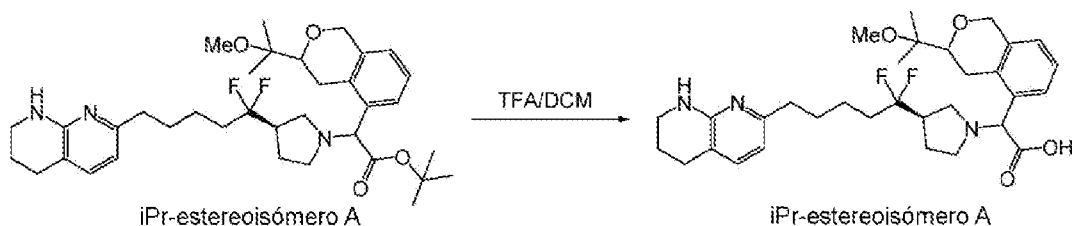
[0284]



[0285] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del estereoisómero A de 2-bromo-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (287 mg, 0,72 mmol), (R)-7-(5,5-difluoro-5-(pirrolidin-3-il)pentilo)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (220 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (279 mg, 2,16 mmol) en acetonitrilo (8 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar el producto deseado iPr-estereoisómero A de 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (384 mg). Rendimiento 85% (ESI 628,0 (M+H) ⁺).

Paso 4: iPr-estereoisómero A del ácido 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il) acético (compuestos 5-A-E1 y 5-A-E2)

[0286]



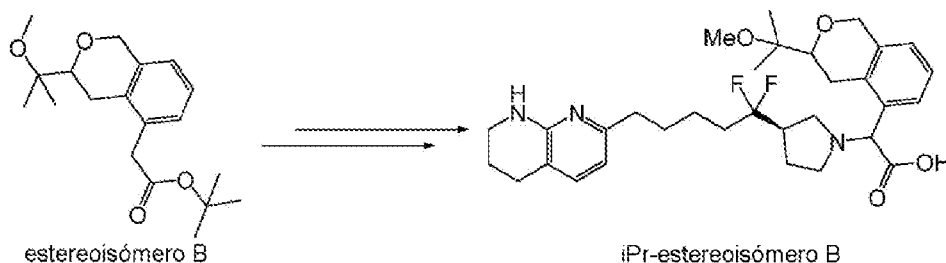
[0287] A una solución de estereoisómero A de 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (384 mg, 0,611 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió TFA (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30-65% de MeCN) para dar el **compuesto 5-A** (290 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco (290 mg, 83% de rendimiento), que se separó por SFC quiral preparativa F para dar los productos diastereoméricos **compuesto 5-A-E1** (104 mg) y **compuesto 5-A-E2** (97 mg) como sólidos blancos.

[0288] **Compuesto 5-A-E1** LC/MS ESI 572.3 (M+H) ⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 3H), 3.32-2.84 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 2.62 min.

[0289] **Compuesto 5-A-E2** LC/MS ESI 572.3 (M+H) ⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 6H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 5.41 min.

Paso 5: Preparación del iPr-estereoisómero B del ácido 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acético (compuestos 5-B-E1 y 5-B-E2).

[0290]



[0291] se sintetizó el iPr-estereoisómero B del ácido 2-((R)-3-(1,1-difluoro-5-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acético (**compuestos 5-B-E1 y 5-B-E2**) a partir del estereoisómero B de 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo mediante los mismos procedimientos que para el estereoisómero A.

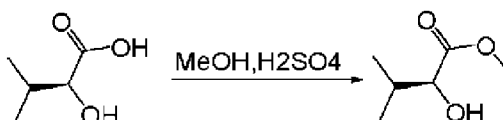
[0292] **Compuesto 5-B-E1** LC/MS ESI 572.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 3H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.33-2.93 (m, 10H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). Quiral SFC B (30% IPA): ee 100%, Rt = 1.07 min.

[0293] **Compuesto 5-B-E2** LC/MS ESI 572.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 6.39 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.33-2.84 (m, 9H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). Quiral SFC B (30% IPA): ee 100%, Rt = 3.01 min.

Ejemplo 6: Preparación del ácido 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 6-E1 y 6-E2).

Paso 1: 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-metilo

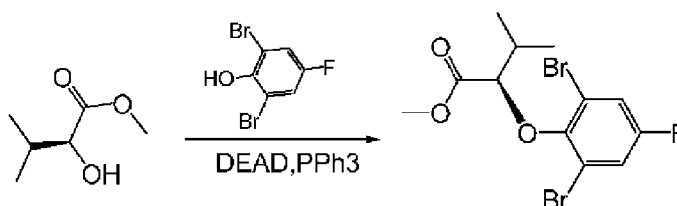
[0294]



[0295] A una solución de ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (4,14 g, 35 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió H₂SO₄ (2,0 ml) a temperatura ambiente en porciones. La reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. ac. y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno como un aceite naranja pálido (4,21 g). Rendimiento 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.03(d, J=6.8Hz, 3H), 0.87(d, J=6.8Hz, 3H).

Paso 2: 2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutanoato de (R)-metilo

[0296]

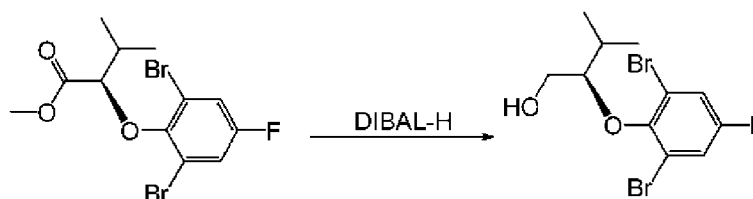


[0297] A una solución enfriada de 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-metilo (1,39 g, 10,5 mmol) y 2,6-dibromo-4-

fluorofenol (1,90 g, 7 mmol) en THF (20 ml) a 0° C bajo atmósfera de Ar, se añadió PPh₃ (5,51 g, 21 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,66 g, 21 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 100:1 → 20:1) para dar el producto deseado 2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutanoato de (R)-metilo como un aceite amarillo pálido (2,45 g). Rendimiento 91% (ESI 385 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.17 - 1.34 (m, 6H).

Paso 3: (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutan-1-ol

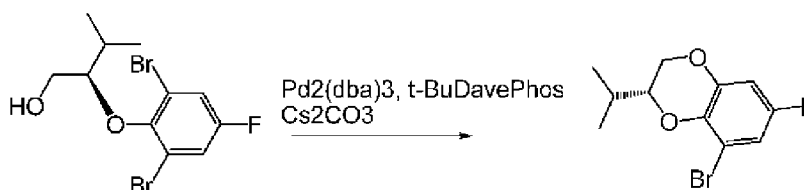
[0298]



[0299] A una solución enfriada de 2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutanoato de (R)-metilo (2,45 g, 6,38 mmol) en THF (60 ml) a -60° C, se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1 M en tolueno, 19 ml, 19 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -60° C durante 1 hora. La reacción se detuvo con Na₂SO₄·10H₂O, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1 → 3:1) para dar el producto deseado (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutan-1-ol como un aceite incoloro (1,91 g). Rendimiento 84% (ESI 378.9 (M+23)⁺).

Paso 4: (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina

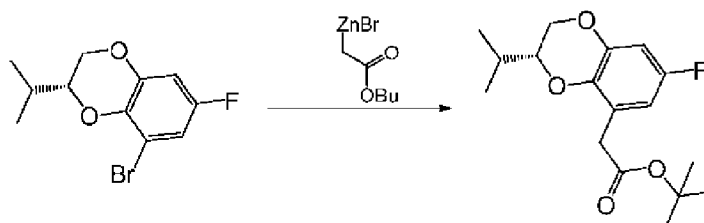
[0300]



[0301] Se calentó a 100° C una mezcla de (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutan-1-ol (1,07 g, 3,0 mmol), Pd(OAc)₂ (27 mg), t-BuDavefos (51 mg) y Cs₂CO₃ (1,47 g, 4,5 mmol) en tolueno (20 ml) y se agitó bajo Ar durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina como un aceite incoloro (361 mg). Rendimiento 35% (ESI 275 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.82 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 1.91 (m, 7H), 1.15 - 1.03 (m, 6H).

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

[0302]

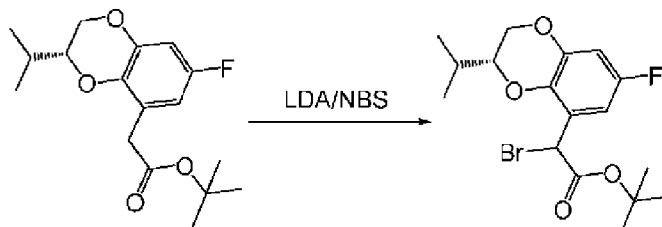


[0303] A una mezcla de (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (495 mg, 1,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0,072 mmol) y Q-phos (51 mg, 0,072 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente bajo Ar se añadió una solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 9 ml, 9 mmol). La reacción se calentó hasta 50° C y se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo con solución de NaHCO₃ sat. ac., se filtró y se concentró al

vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1 → 5:1) para dar el producto deseado 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite naranja pálido (318 mg). Rendimiento 57% (ESI 333.10 (M+23)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.53 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H).

Paso 6: 2-bromo-2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] dioxin-5-il)acetato de terc-butilo.

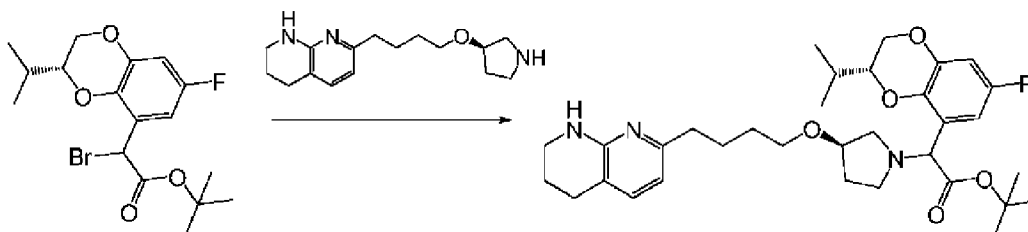
[0304]



[0305] A una solución enfrida de 2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (310 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 1,0 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min. Se añadió clorotrimetilsilano (217 mg, 2,0 mmol) y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. A continuación se añadió una solución de N-bromosuccinimida (356 mg, 2,0 mmol) en THF (4 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 30 min. La reacción se detuvo con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 20ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución ac. de NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado, 2-bromo-2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite naranja (390 mg), que se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. Rendimiento 82% (ESI 412.9 (M+23)⁺).

Paso 7: 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo.

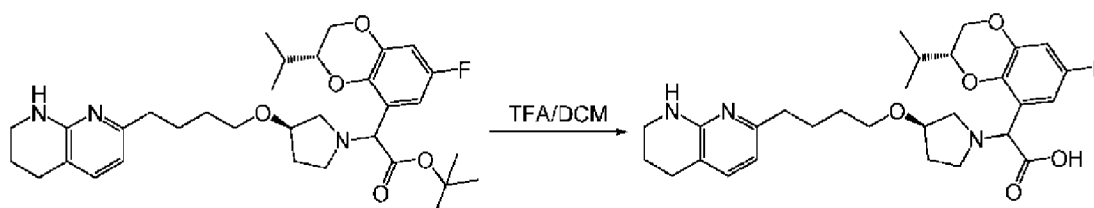
[0306]



[0307] Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 2-bromo-2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)acetato de terc-butilo (389 mg, 1,0 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (275 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (387 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30 → 65% de MeCN) para dar el producto deseado 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un sólido blanco (241 mg). Rendimiento 41% (ESI 584.3 (M+H)⁺).

Paso 8: Ácido 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 6-E1 y 6-E2)

[0308]



[0309] A una solución de 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (240 mg, 0,410 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió

TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30 → 65% de MeCN) para dar ácido 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético como un sólido blanco (162 mg, 75% de rendimiento), que se separó por SFC quiral preparativa B para dar los productos diastereoméricos **compuesto 6-E1** (41 mg) y **compuesto 6-E2** (97 mg) como sólidos blancos.

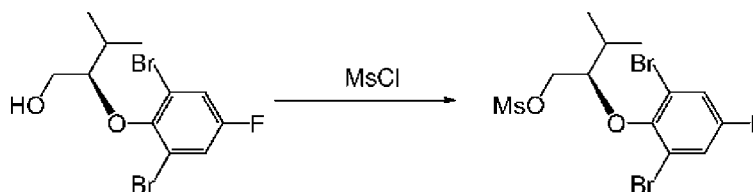
[0310] **Compuesto 6-E1** LC/MS ESI 528.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H). Quiral SFC B (30% EtOH): ee 100%, Rt = 1.01min.

[0311] **Compuesto 6-E2** LC/MS ESI 528.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 6H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3H). Quiral SFC B (30% EtOH): ee 100%, Rt = 3.43min.

Ejemplo 7: Preparación del ácido 2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 7-E1 y 7-E2).

Paso 1: Metanosulfonato de (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutilo

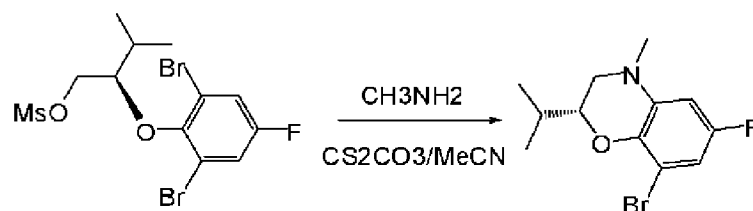
[0312]



[0313] A una mezcla enfriada de (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutan-1-ol (854 mg, 2,40 mmol) y TEA (728 mg, 7,2 mmol) en DCM (20 ml) a 0° C se añadió gota a gota una solución de MsCl (412 mg, 3,6 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 hora, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado metanosulfonato de (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutilo como un aceite incoloro (1,01 g). Rendimiento 97% (ESI 456.8 (M+23)⁺).

Paso 2: (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

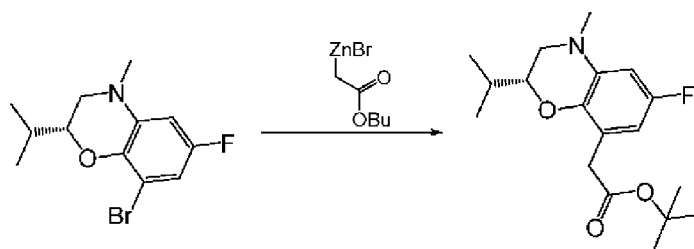
[0314]



[0315] Se calentó a 80° C una mezcla de metanosulfonato de (R)-2-(2,6-dibromo-4-fluorofenoxi)-3-metilbutilo (434 mg, 1,0 mmol), NaI (150 mg, 1,0 mmol), Cs2CO3 (652 mg, 2,0 mmol) y MeNH2 (8M en MeOH, 2,5 ml) en MeCN (10 ml) y se agitó durante 2 días. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1 → 2:1) para dar el producto deseado (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como un aceite incoloro (248 mg). Rendimiento 86% (ESI 288.0 (M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H).

Paso 3: 2-(6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-yl)acetato de (R)-terc-butilo

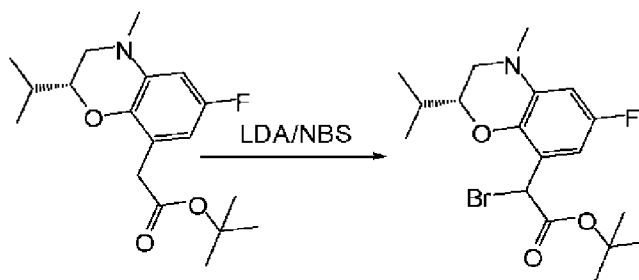
[0316]



[0317] A una mezcla de (R)-8-bromo-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (288 mg, 1,0 mmol), Pd2(dba)3 (37 mg, 0,04 mmol), y Q-phos (28 mg, 0,04 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 5 ml, 5 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla de la reacción se calentó a 50° C y se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo con solución de NaHCO3 sat. ac., se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1 → 2:1) para dar el producto deseado 2-(6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)acetato de (R)-terc-butilo como un aceite rojo pálido (210 mg). Rendimiento 65% (ESI 324.10(M+H)⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.29 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H).

Paso 4: 2-bromo-2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)acetato de terc-butilo

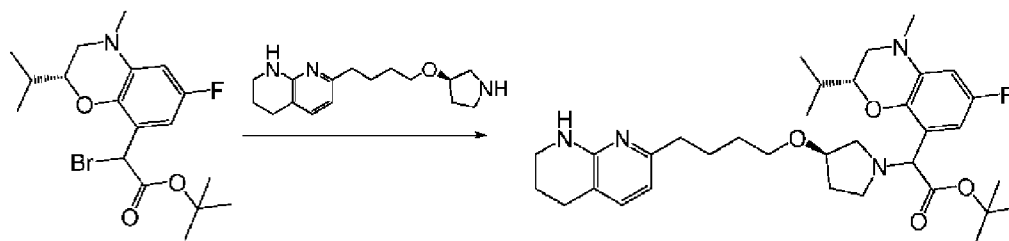
[0318]



[0319] A una solución enfriada de 2-(6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)acetato de (R)-terc-butilo (323 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 1,0 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, después se añadió clorotrimetilsilano (217 mg, 2,0 mmol), y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (356 mg, 2,0 mmol) en THF (4 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 30 min. La reacción se detuvo con H2O (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado, 2-bromo-2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (401 mg), que se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. Rendimiento 91% (ESI 402.0 (M+H)⁺).

Paso 5: 2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

[0320]

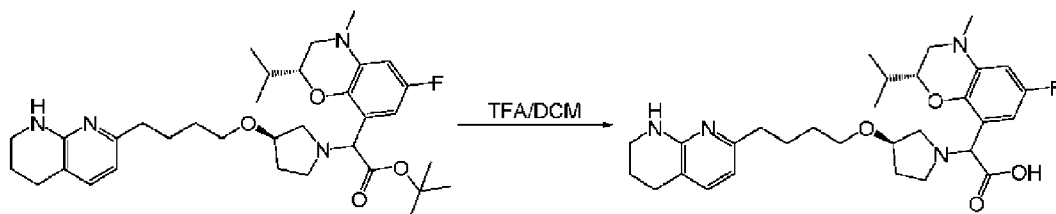


[0321] Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 2-bromo-2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)acetato de terc-butilo (401 mg, 1,0 mmol), (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (275 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (387 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (30 → 65% de MeCN) para dar el producto deseado

2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un sólido blanco (352 mg). Rendimiento 59% (ESI 597.3 (M+H) +).

Paso 6: Ácido 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 7-E1 y 7-E2)

[0322]



[0323] A una solución de 2-((R)-6-fluoro-2-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (352 mg, 0,59 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa A (30 → 65% de MeCN) para dar el producto deseado ácido 2-((R)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético como un sólido blanco (230 mg, rendimiento del 72%). ESI 541.2 (M+H) +. El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa A para dar el **compuesto 7-E1** (81 mg) y el **compuesto 7-E2** (87 mg) como sólidos blancos.

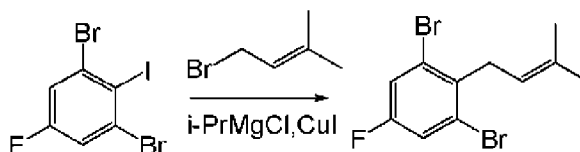
[0324] **Compuesto 7-E1** LC/MS ESI 541.2 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.48-6.45 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.23-3.08 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 100%, Rt = 2.15 min.

[0325] **Compuesto 7-E2** LC/MS ESI 541.2 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 6H), 3.35-3.26 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H). Quiral SFC F (45% MeOH): ee 99%, Rt = 4.15 min.

Ejemplo 8: Preparación del ácido 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 8-E1 y 8-E2).

Paso 1: 1,3-dibromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benceno

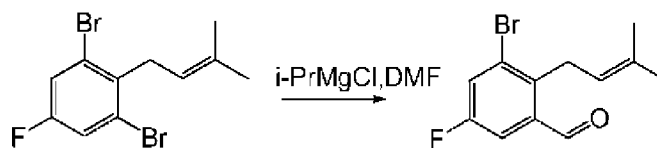
[0326]



[0327] A una solución enfriada de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-iodobenceno (10 g, 26,5 mmol) en THF (100 ml) a -20° C bajo atmósfera de Ar se añadió lentamente gota a gota una solución de i-PrMgCl (1 M en THF, 31,7 ml, 31,7 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a -20° C y después se calentó a 0° C y se agitó durante 50 min adicionales. Se añadió CuI (1,26 g, 6,62 mmol) y la reacción se agitó a 0° C durante 10 min. Se añadió una solución de 1-bromo-3-metilbut-2-eno (5,87 g, 39,69 mmol) en THF (10 ml). Se dejó que la mezcla de la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (100% éter de petróleo) para obtener el producto deseado 1,3-dibromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benceno como un aceite incoloro (7,2 g). Rendimiento 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

Paso 2: 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benzaldehído

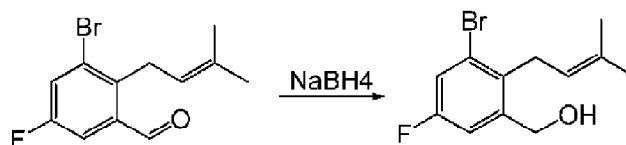
[0328]



[0329] A una solución enfrida de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benceno (7,2 g, 22,5 mmol) en THF (100 ml) a 0° C bajo atmósfera de Ar se añadió lentamente gota a gota una solución de $i\text{-PrMgCl}$ (1 M en THF, 33,8 ml, 33,8 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió DMF (4,93 g, 67,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl ac. saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% → 10%) para obtener el producto deseado 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benzaldehído como un aceite incoloro (5,2 g). Rendimiento 85%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

Paso 3: (3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)fenil)metanol

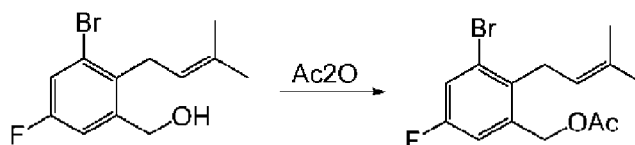
[0330]



[0331] A una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)benzaldehído (5,2 g, 19,26 mmol) en MeOH (50 ml) a 0° C, se añadió NaBH_4 (1,46 g, 38,52 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% → 20%) para dar el producto deseado (3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)fenil)metanol como un aceite incoloro (4,4 g). Rendimiento 84% (ESI 255 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) +).

Paso 4: acetato de 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)bencilo

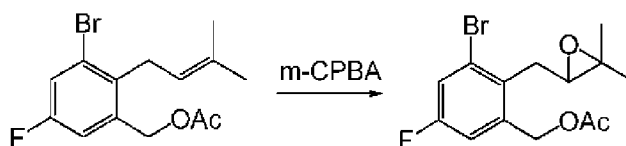
[0332]



[0333] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de (3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)fenil)metanol (4,4 g, 16,18 mmol) y Ac_2O (1,82 g, 17,80 mmol) en piridina (18 ml). La mezcla se detuvo con HCl acuoso (1M, 100 ml) y se extrajo con EtOAc (3×100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% → 20%) para obtener el producto deseado acetato de 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)bencilo como un aceite incoloro (4,4 g). Rendimiento 86%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

Paso 5: Acetato de 3-bromo-2-((3,3-dimetiloxiran-2-il)metil)-5-fluorobencilo

[0334]

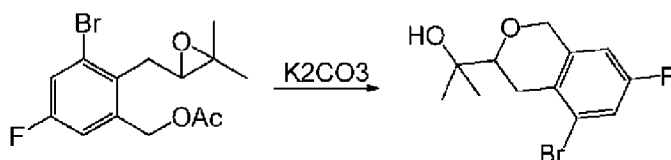


[0335] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de acetato de 3-bromo-5-fluoro-2-(3-metilbut-2-enil)bencilo (4,4 g, 14,01 mmol) y $m\text{-CPBA}$ (2,42 g, 14,01 mmol) en DCM (60 ml). La mezcla se detuvo con NaHCO_3 ac. saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% → 20%) para obtener el producto deseado acetato de 3-bromo-2-((3,3-dimetiloxiran-2-il)metil)-5-fluorobencilo como un aceite incoloro (4,4 g). Rendimiento 86%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

2-il)metil)-5-fluorobencilo como un aceite incoloro (3,8 g). Rendimiento 82% (ESI 271 (M-59) +).

Paso 6: 2-(5-bromo-7-fluoroisocroman-3-il)propan-2-ol

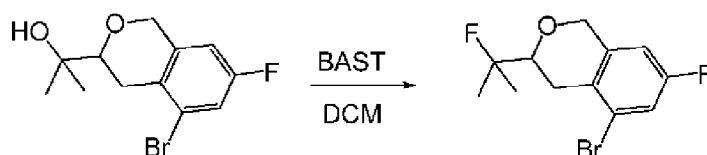
[0336]



[0337] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de acetato de 3-bromo-2-((3,3-dimetiloxiran-2-il)metil)-5-fluorobencilo (3,8 g, 11,52 mmol) y K_2CO_3 (4,8 g, 34,56 mmol) en MeOH (50 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1 $\rightarrow$ 3:1) para obtener el producto deseado 2-(5-bromo-7-fluoroisocroman-3-il)propan-2-ol como un aceite incoloro (2,7 g). Rendimiento 81% (ESI 271 (M-H₂O+H) +).

Paso 7: 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano

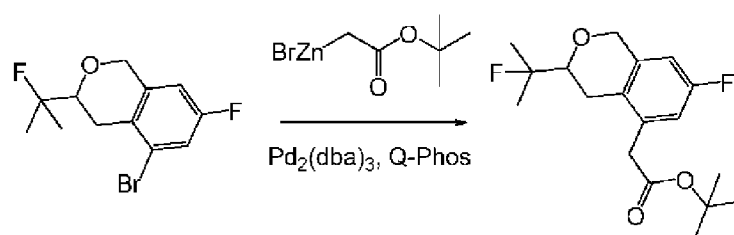
[0338]



[0339] A una solución enfriada de 2-(5-bromo-7-fluoroisocroman-3-il)propan-2-ol (2,7 g, 9,38 mmol) en DCM (100 ml) a 0° C se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (10,4 g, 46,9 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (3 $\times$ 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de NaHCO₃, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% $\rightarrow$ 10%) para obtener el producto deseado 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano como un aceite incoloro (1,4 g). Rendimiento 51% (ESI 271).

Paso 8: 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo

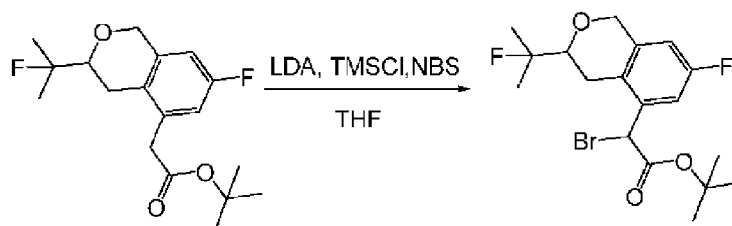
[0340]



[0341] A una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocromano (1,4 g, 4,83 mmol), Pd₂(dba)₃ (252 mg, 0,24 mmol), y Q-Phos (170 mg, 0,24 mmol) se añadió una solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante la noche. La mezcla se detuvo con solución acuosa de NaHCO₃, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 0% $\rightarrow$ 20%) para obtener el producto deseado 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite rojo (850 mg). Rendimiento 54% (ESI 349 (M+Na) +).

Paso 9: 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo

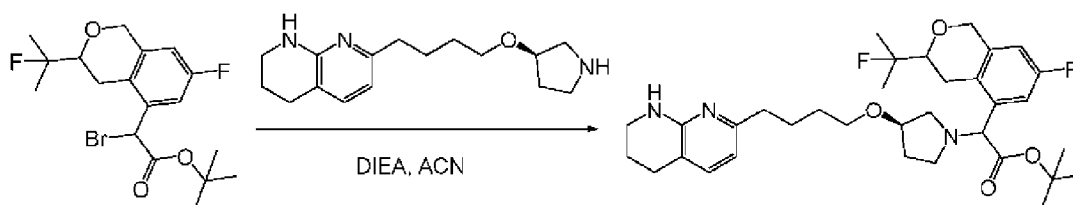
[0342]



[0343] A una solución enfriada de 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (850 mg, 2,6 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en tolueno, 3,3 ml, 6,5 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Después se añadió una solución de clorotrimetilsilano (702 mg, 6,5 mmol) en THF (5 ml), y la reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min. Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (1,16 g, 6,5 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se detuvo con MeOH (2 ml) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado, 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (950 mg). Rendimiento 90% (ESI 427 (M+Na) +).

Paso 10: 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

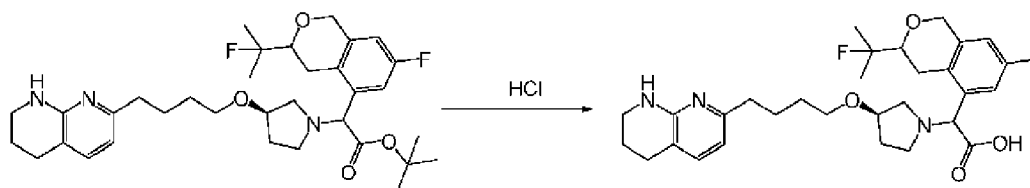
[0344]



[0345] Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butyl)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-yl (250 mg, 0,72 mmol), 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)acetato de terc-butilo (291 mg, 0,72 mmol) y DIEA (279 mg, 2,16 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH 0% $\rightarrow$ 10%) para dar el producto deseado 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (380 mg). Rendimiento 88% (ESI 600 (M+H) +).

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

[0346]



[0347] Se trató 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (380 mg, 0,63 mmol) con HCl (4M en 1,4-dioxano, 20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (40 $\rightarrow$ 70% MeCN) para dar el producto deseado (110 mg, 32% de rendimiento). El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa E para dar los productos **compuesto 8-E1** (43 mg como mezcla de 3 estereoisómeros) y **compuesto 8-E2** (18 mg como un único estereoisómero) como sólidos blancos.

[0348] **Compuesto 8-E1 (mezcla de 3 estereoisómeros)** LC/MS ESI 544.2 (M+H) +. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 8H).

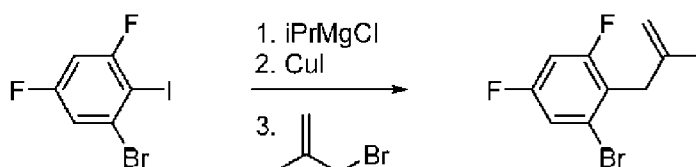
[0349] **Compuesto 8-E2** LC/MS ESI 544.2 (M+H) +. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H),

3.30-3.00 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.48-1.25 (m, 8H).

Ejemplo 9: Preparación del ácido 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 9-E1, 9-E2 y 9-E3).

Paso 1: 1-bromo-3,5-difluoro-2-(2-metilalil)benceno

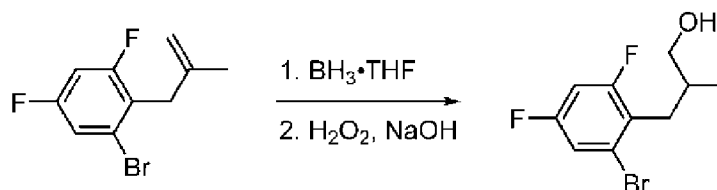
[0350]



[0351] A una solución enfriada de 1-bromo-3,5-difluoro-2-yodobenceno (3,00 g, 9,41 mmol) en THF (15 ml, 0,63 M) a -20°C se añadió gota a gota una solución de $i\text{PrMgCl}$ (2M en THF, 6,12 ml, 12,23 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se calentó a 0°C y se agitó 50 min adicionales. Se añadió yoduro de cobre (0,448 g, 2,35 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 3-bromo-2-metilprop-1-eno (1,04 ml, 10,4 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl sat. ac. (20 ml), se diluyó con EtOAc (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (100% de Hex) para dar el producto deseado 1-bromo-3,5-difluoro-2-(2-metilalil)benceno como un aceite incoloro y claro (1,60 g). Rendimiento 69%.

Paso 2: 3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-metilpropan-1-ol

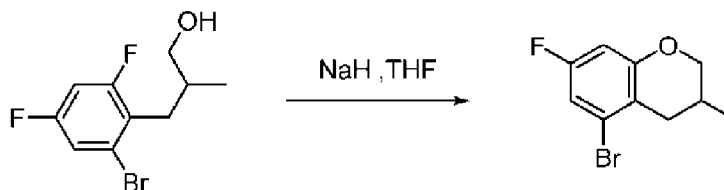
[0352]



[0353] A una solución enfriada de 1-bromo-3,5-difluoro-2-(2-metilalil)benceno (1,5 g, 6,07 mmol) en THF (10 ml, 0,61 M) a 0°C se añadió gota a gota una solución de BH_3 THF (1 M en THF, 8,50 ml, 8,50 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa 3M de NaOH (10,1 ml, 30,4 mmol) seguido de H_2O_2 (3,10 ml, 30,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y después se calentó a 60°C y se agitó 1,5 horas adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 0% -10%) para dar el producto deseado 3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-metilpropan-1-ol como un aceite claro e incoloro (1,34 g). Rendimiento 83%.

Paso 3: 5-bromo-7-fluoro-3-metilcromano

[0354]

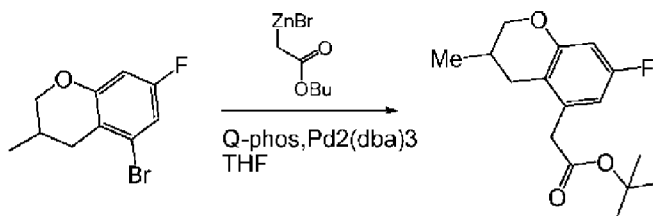


[0355] A una solución enfriada de 3-(2-bromo-4,6-difluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (980 mg, 3,70 mmol) en una mezcla 4:1 de tolueno (16 ml) y DMF (4 ml) a 0°C , se añadió hidruro de sodio (325 mg, 8,13 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con NH_4Cl sat. ac. (5 ml), se diluyó con agua (15 ml) y DCM (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (100% hexanos) para dar el producto deseado 5-bromo-7-fluoro-3-metilcromano (667 mg). Rendimiento 73%.

Paso 4: 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)acetato de terc-butilo

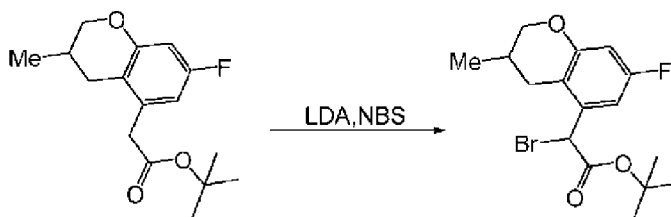
[0356]



[0357] Se calentó a 60° C una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-3-metilcromán (100 mg, 0,41 mmol), solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en THF, 4,1 ml, 2,05 mmol), Pd2(dba)3 (22 mg, 0,020 mmol) y Q-phos (15 mg, 0,020 mmol) en THF (2 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se detuvo con solución acuosa de NaHCO3, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite rojo pálido (110 mg). Rendimiento 96% (ESI 303/305 [M+Na]+).

Paso 5: 2-bromo-2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)acetato de terc-butilo

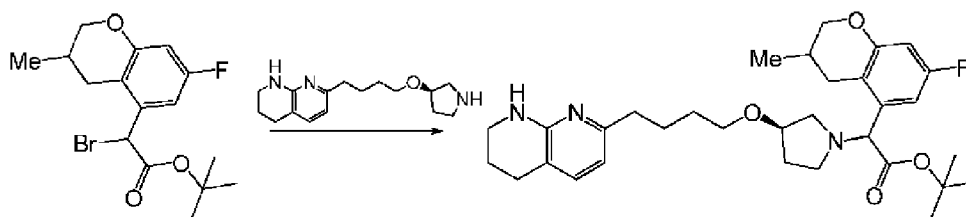
[0358]



[0359] A una solución enfriada de 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)acetato de terc-butilo (110 mg, 0,40 mmol) en THF (10 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 0,53 ml, 1,07 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, después se añadió una solución de clorotrimetilsilano (116 mg, 1,07 mmol) en THF (1ml), y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (190 mg, 1,07 mmol) en THF (10 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 1 hora. La reacción se detuvo con MeOH (2 ml) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado, 2-bromo-2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (134 mg). Rendimiento 95% (ESI 381/383 [M+Na]+).

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

[0360]

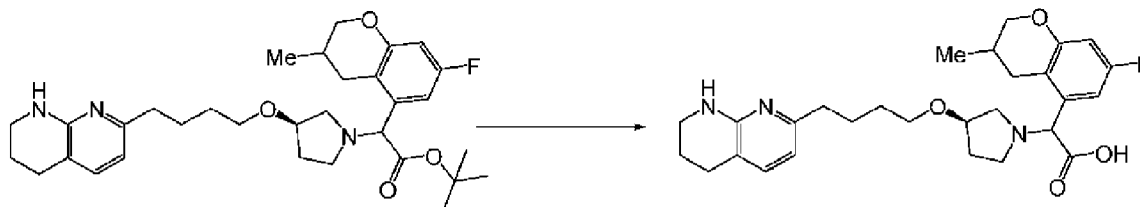


[0361] se calentó a 40° C una mezcla de 2-bromo-2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il) acetato de terc-butilo (134 mg, 0,44 mmol), (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxy)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (135 mg, 0,44 mmol), DIPEA (166 mg, 1,32 mmol) y NaI (20 mg) en acetonitrilo (20 ml) y se agitó durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el

producto deseado 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como aceite incoloro (151 mg). Rendimiento 62% (ESI 554 [M+H]⁺).

Paso 7: Ácido 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 9-E1, 9-E2 y 9-E3)

[0362]



[0363] A una solución de 2-(7-fluoro-3-metilcroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (151 mg, 0,27 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (40 → 70% MeCN) para dar el producto deseado (120 mg). Rendimiento 88%. El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa E para dar los productos **compuesto 9-E1** (50 mg como mezcla de 2 estereoisómeros), **compuesto 9-E2** (10 mg como un solo estereoisómero) y **compuesto 9-E3** (9 mg como un solo estereoisómero) como sólidos blancos.

[0364] **Compuesto 9-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.62-3.31 (m, 6H), 3.30-2.95 (m, 4H), 2.75-2.01 (m, 8H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 3H). Quiral SFC E (45% MeOH/MeCN 1:1): ee 100%, Rt = 2.92min.

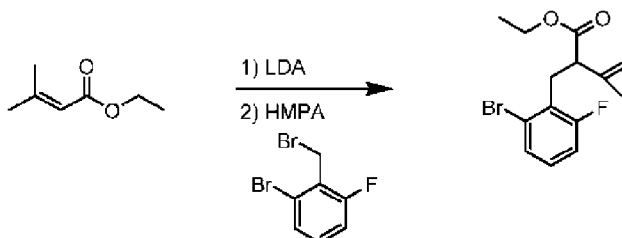
[0365] **Compuesto 9-E2** LC/MS ESI 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.62-3.31 (m, 6H), 3.30-2.85 (m, 4H), 2.75-2.01 (m, 8H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 3H). Quiral SFC E (45% MeOH/MeCN 1:1): ee 100%, Rt = 3.96min.

[0366] **Compuesto 9-E3** LC/MS ESI 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.62-3.31 (m, 6H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.75-2.01 (m, 8H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 3H). Quiral SFC E (45% MeOH/MeCN 1:1): ee 98%, Rt = 5.05min.

Ejemplo 10: Preparación de ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 10-A-E1, 10-A-E2, 10-B-E1 y 10-B-E2).

Paso 1: 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-enoato de etilo

[0367]

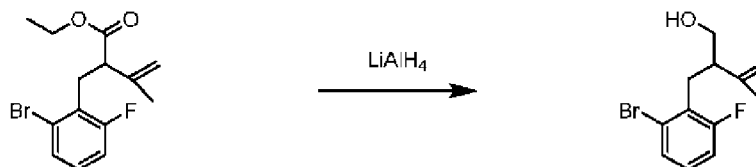


[0368] A una solución de diisopropilamina (2,36 ml, 16,81 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78° C se añadió n-butilitio en hexanos (2,5 M, 6,47 ml, 16,18 mmol). La mezcla se agitó a -78° C durante 45 minutos. A continuación, se añadió gota a gota 3,3-dimetilacrilato de etilo (2,08 ml, 14,94 mmol), y la mezcla se agitó a -78° C durante 30 minutos. A continuación, se añadió a -78° C una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)-3-fluorobenceno (3,71 g, 12,45 mmol) y HMPA (2,17 ml, 12,45 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla se agitó a -78° C durante unos pocos minutos, a 0° C durante 20 minutos y se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se detuvo con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, del 0% al 10% de éter diisopropílico en heptano) proporcionó el producto

deseado 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-enoato de etilo (3,04 g). Rendimiento 77%. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.34 (d, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 13.8, 6.9, 1.8 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 13.8, 8.5, 1.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-en-1-ol

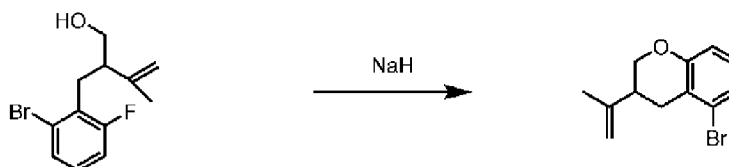
[0369]



[0370] A una solución de 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-enoato de etilo (3,03 g, 9,61 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (2,4 M, 4,0 ml, 9,6 mmol). Se dejó que la mezcla calentase hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió gota a gota acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió HCl 1M hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos, y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, del 3% al 20% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-en-1-ol (2,19 g). Rendimiento 83%. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H).

Paso 3: 5-bromo-3-(prop-1-en-2-il)cromano

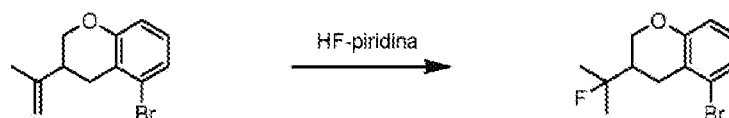
[0371]



[0372] A una solución de 2-(2-bromo-6-fluorobencil)-3-metilbut-3-en-1-ol (2,19 g, 8,0 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona seca (40 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,704 g, 17,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 75 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo con cloruro amónico acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo y salmuera. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (cuatro veces), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, heptano) proporcionó el producto deseado 5-bromo-3-(prop-1-en-2-il)cromano (0,76 g). Rendimiento 30%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.13 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.28 (dt, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

Paso 4: 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano

[0373]



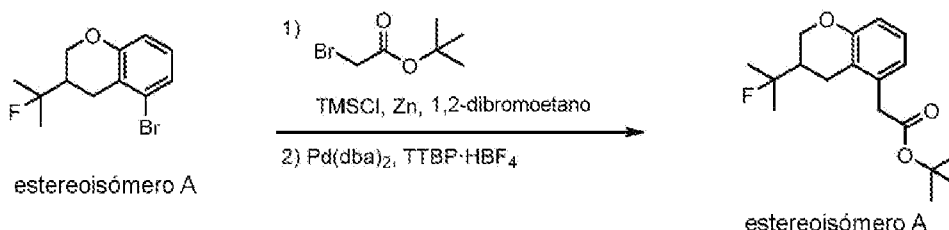
[0374] Se enfrió fluoruro de hidrógeno-piridina (2,2 ml, 24,4 mmol) hasta 0°C , y se añadió 5-bromo-3-(prop-1-en-2-il)cromano (548 mg, 2,17 mmol) mediante jeringuilla. Después de agitar a 0°C durante unos minutos, se dejó que la mezcla calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se detuvo en hielo y se diluyó con éter dietílico y heptano. Se añadió bicarbonato sódico sólido hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se extrajo con una mezcla de heptano y éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con HCl 1M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, heptano) proporcionó el

producto deseado 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano (0,53 g). Rendimiento 90%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.80 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 21.9, 12.9 Hz, 6H).

[0375] Se separó por SFC preparativa quiral una mezcla racémica de 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano (0,53 g). Aparato: sistema dirigido Waters Prep 100 SFC UV/MS; Detector de Matriz de Fotodiodos (PDA) Waters 2998; Detector MS Waters Acquity QDa; Gestor de muestras Waters 2767; Columna: Phenomenex Lux Amylose-1 (250x21mm, 5 μ m); Temperatura de columna: 35° C; Flujo: 100 ml/min; ABPR: 120 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 0,1% de TFA en Metanol; Método isocrático: 5% de B durante 3 min; Carga: 15 mg; Detección: PDA (210-400 nm); Recogida de fracciones basada en PDA TIC. La primera fracción de elución (**estereoisómero A**, 0,21 g) se aisló como un líquido claro, rendimiento 39%. t_R : 0,95 min, 100% ee. Aparato: Sistema Waters Acquity UPC²; Columna: Phenomenex Amylose-1 (100x4,6mm, 5 μ m), temperatura de columna: 35° C; flujo: 2,5 ml/min; BPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM Amoníaco en Metanol; Método de gradiente: $t=0$ min 5% B, $t=5$ min 50% B, $t=6$ min 50% B. Detección: PDA (210-320 nm). La segunda fracción de elución (**estereoisómero B**, 0,175 g) se aisló como un líquido claro, rendimiento 33%. t_R : 1,13 min, 97% ee. Aparato: Sistema Waters Acquity UPC²; Columna: Phenomenex Amylose-1 (100x4,6mm, 5 μ m), temperatura de columna: 35° C; flujo: 2,5 ml/min; BPR: 170 bar; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: 20 mM Amoníaco en Metanol; Método de gradiente: $t=0$ min 5% B, $t=5$ min 50% B, $t=6$ min 50% B. Detección: PDA (210-320 nm).

Paso 5: estereoisómero A del 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de (+)terc-butilo

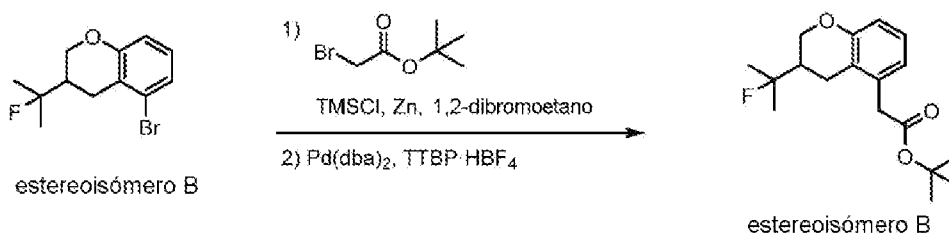
[0376]



[0377] Se cargó un matraz secado en horno con zinc (polvo, 0,2 g, 3,1 mmol) y se calentó con una pistola de calor bajo un flujo de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (4 ml) seguido de 1,2-dibromoetano (7 μ l, 0,07 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente 3 veces. A continuación, se añadió cloruro de trimetilsililo (10 μ l, 0,08 mmol), haciendo que la mezcla refluyera espontáneamente y el zinc cambiara de morfología. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (0,22 ml, 1,53 mmol), dando como resultado una exotermia. La mezcla se mantuvo a temperatura elevada (45° C) durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se cargó un matraz separado con estereoisómero A de 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano (0,21 g, 0,76 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0,024 g, 0,08 mmol) y bis-(dibencilideneacetona)paladio (0,044 g, 0,08 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, se añadió tetrahidrofurano seco (4 ml) y se burbujeó argón durante cinco minutos. La solución de zincato se añadió con una jeringuilla y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, del 0% al 12% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado estereoisómero A de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de (+)terc-butilo (218 mg). Rendimiento: 92%. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.82 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 15H). Rotación óptica específica: +61.3°, $c=0.19$, CHCl₃, 21.0 °C, 589 nm.

Paso 6: estereoisómero B de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de (-)terc-butilo

[0378]

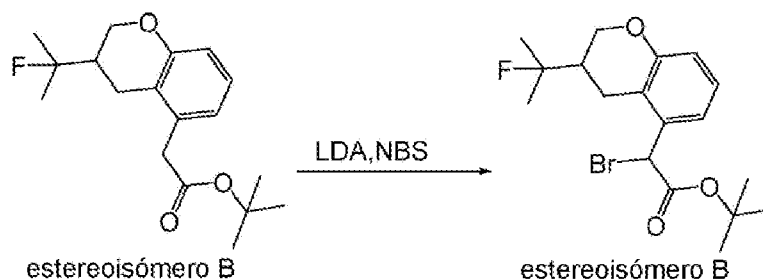


[0379] Se cargó un matraz secado en horno con zinc (polvo, 0,168 g, 2,56 mmol) y se calentó con una pistola de

calor bajo un flujo de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (4 ml) seguido de 1,2-dibromoetano (6 µl, 0,06 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente 3 veces. A continuación, se añadió cloruro de trimetilsililo (8 µl, 0,06 mmol), haciendo que la mezcla refluyera espontáneamente y el zinc cambiara de morfología. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (0,19 ml, 1,28 mmol), dando como resultado una exotermia. La mezcla se mantuvo a temperatura elevada (45° C) durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se cargó un matraz separado con estereoisómero B de 5-bromo-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo (0,175 g, 0,64 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0,020 g, 0,07 mmol) y bis-(dibencilideneacetona)paladio (0,037 g, 0,06 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, se añadió tetrahidrofurano seco (4 ml) y se burbujeó argón durante cinco minutos. La solución de zincato se añadió con una jeringuilla y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, del 0% al 12% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto deseado estereoisómero B de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de (-)terc-butilo (162 mg). Rendimiento: 82%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.82 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 15H). Rotación óptica específica: -52.2°, c=0.2, CHCl₃, 21.2 °C, 589 nm.

Paso 7: estereoisómero B de 2-bromo-2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il) acetato de terc-butilo

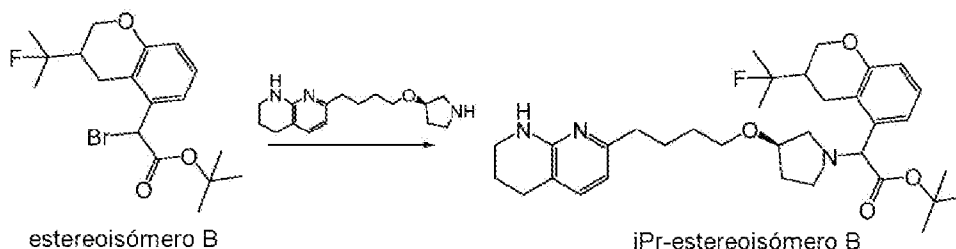
[0380]



[0381] A una solución enfriada del estereoisómero B de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo (308 mg, 1 mmol) en THF (4 ml) a -78° C se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 1,25 ml, 2,5 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, después se añadió clorotrimetilsilano (270 mg, 2,5 mmol), y la reacción se agitó a -78° C durante otros 30 min. A continuación se añadió una solución de N-bromosuccinimida (445 mg, 2,5 mmol) en THF (6 ml), y la reacción se agitó a -78° C durante 30 min. La reacción se detuvo con MeOH (2 ml), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el producto deseado, estereoisómero B de 2-bromo-2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo, como aceite amarillo (305 mg). Rendimiento 80%. ESI: 330 (M-C₄H₉ + H)⁺.

Paso 8: iPr-estereoisómero B de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo

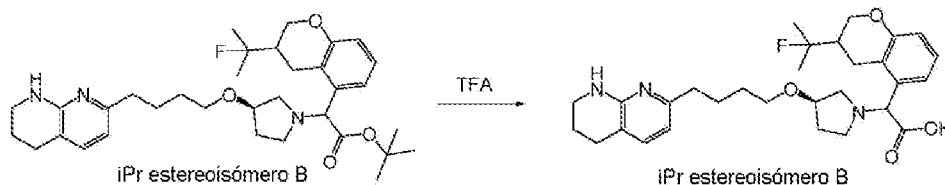
[0382]



[0383] Se calentó a 50° C una mezcla de (R)-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (180 mg, 0,52 mmol), estereoisómero B de 2-bromo-2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol), DIPEA (200 mg, 1,56 mmol) y NaI (20 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante 6 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar el producto deseado iPr-estereoisómero B de 2-((S)-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (145 mg). Rendimiento 48%. ESI: 582 (M + H)⁺

Paso 9: Ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético iPr-estereoisómero B (compuestos 10-B-E1 y 10-B-E2)

[0384]



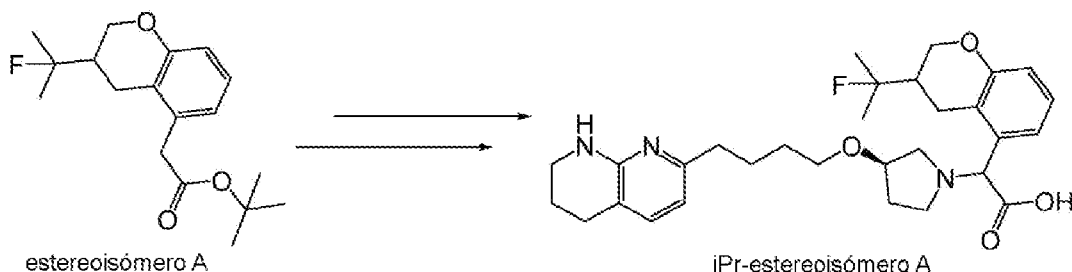
[0385] Se trató el iPr-estereoisómero B de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (120 mg, 0,21 mmol) con una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (3 ml) a 25° C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (40 → 70% de MeCN) para dar el producto deseado como un sólido blanco (81 mg). Rendimiento 75%. El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa B para dar los productos diastereoméricos **compuesto 10-B-E1** (29 mg) y **compuesto 10-B-E2** (10 mg) como sólidos blancos.

[0386] **Compuesto 10-B-E1** LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18-7.13 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.85 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 3H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.02 (m, 3H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 6H). Quiral SFC B (25% EtOH): ee 100%, Rt = 1.35min.

[0387] **Compuesto 10-B-E2** LC/MS ESI 526.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.10 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 5H), 3.32-2.95 (m, 4H), 2.73-2.71 (m, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.75-1.48 (m, 5H), 1.37-1.25 (m, 6H). Quiral SFC B (25% EtOH): ee 71%, Rt = 1.89min.

Paso 10: iPr-estereoisómero A del ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 10-A-E1 y 10-A-E2).

[0388]



[0389] El iPr-estereoisómero A del ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (**compuestos 10-A-E1 y 10-A-E2**) se sintetizó a partir del estereoisómero A de 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de (+)terc-butilo mediante los mismos procedimientos que para el estereoisómero B.

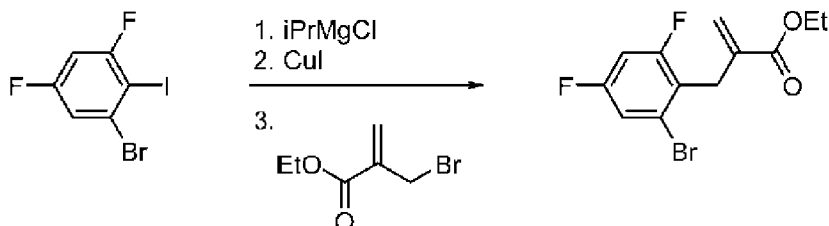
[0390] **Compuesto 10-A-E1** LC/MS ESI 526.3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.34 (m, 6H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 2.97 - 2.40 (m, 6H), 2.23 - 2.15 (m, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 6H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100 %, Rt = 2.44 min.

[0391] **Compuesto 10-A-E2** LC/MS ESI 526.3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 - 3.34 (m, 7H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 2.97 - 2.40 (m, 6H), 2.23 - 2.15 (m, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 6H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100 %, Rt = 5.02 min.

Ejemplo 11: Preparación de ácido 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 11-E1 y 11-E2).

Paso 1: 2-(2-bromo-4,6-difluorobencil)acrilato de etilo

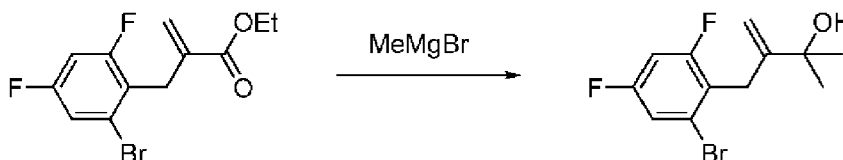
[0392]



[0393] A una solución enfriada de 1-bromo-3,5-difluoro-2-iodobenceno (10,0 g, 31,4 mmol) en THF (25 ml, 1,3 M) a -20°C se añadió gota a gota una solución de $i\text{PrMgCl}$ (2M en THF, 20,4 ml, 40,8 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se calentó a 0°C y se agitó 50 min adicionales. Se añadió yoduro de cobre (1,49 g, 7,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo (6,36 g, 4,55 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl sat. ac. (25 ml), se diluyó con EtOAc (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4×50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el producto deseado 1-bromo-3,5-difluoro-2-(2-metilalil)benceno como un aceite incoloro y claro (10 g). Rendimiento $>95\%$.

Paso 2: 3-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-2-metilbut-3-en-2-ol

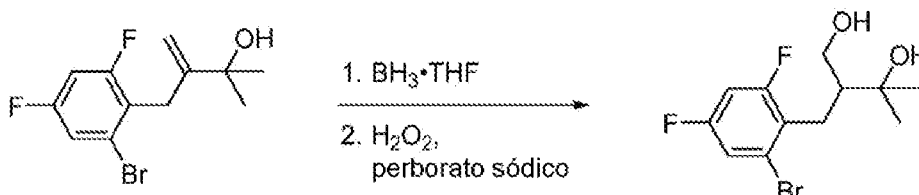
[0394]



[0395] A una solución enfriada de 2-(2-bromo-4,6-difluorobencil)acrilato de etilo (9,35 g, 30,7 mmol) en THF a 0°C , se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O , 22,5 ml, 67,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl sat. ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3×100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 0% $\rightarrow$ 10%) para dar el producto deseado 3-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-2-metilbut-3-en-2-ol como un aceite amarillo claro (6,75 g). Rendimiento 76%.

Paso 3: 2-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-3-metilbutano-1,3-diol

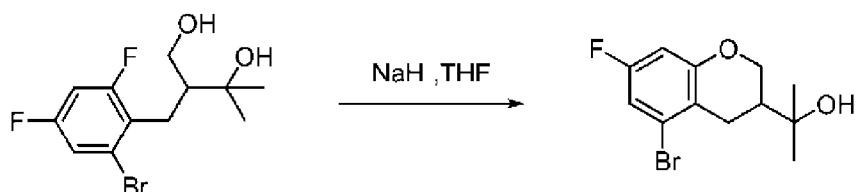
[0396]



[0397] A una solución enfriada de 3-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-2-metilbut-3-en-2-ol (3,00 g, 10,3 mmol) en THF (30 ml, 0,34 M) a 0°C , se añadió gota a gota una solución de BH_3 THF (1 M en THF, 15,5 ml, 15,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió agua (10 ml) seguido de una solución acuosa 3M de NaOH (17,2 ml, 51,5 mmol) y perborato sódico monohidrato (5,14 g, 51,5 mmol). La mezcla se calentó a 50°C , se agitó 2 horas adicionales, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 0%-20%) para dar el producto deseado 2-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-3-metilbutano-1,3-diol (6,93 g). Rendimiento 75%.

Paso 4: 2-(5-bromo-7-fluorochroman-3-il)propan-2-ol:

[0398]



[0399] A una solución enfriada de 2-(2-bromo-4,6-difluorobencil)-3-metilbutano-1,3-diol (3,20 g, 10,4 mmol) en una mezcla 4:1 de tolueno (48 ml) y DMF (12 ml) a 0° C se añadió hidruro de sodio (911 mg, 22,8 mmol) en tres porciones. La mezcla se calentó a 100° C y se agitó durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con NH₄Cl sat. ac., se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/Hex 0%-10%) para dar el producto deseado 5-bromo-7-fluoro-3-metilcromano como un aceite claro e incoloro (2,61 g). Rendimiento 87%.

Paso 5: 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano

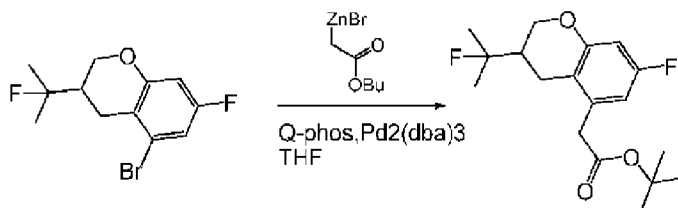
[0400]



[0401] A una solución enfriada de 2-(5-bromo-7-fluorocroman-3-il)propan-2-ol (2,61 g, 9,03 mmol) en DCM (30 ml, 0,3 M) a 0° C, se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (1,55 ml, 11,7 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se detuvo con solución ac. sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (100% de hexanos) para dar el producto deseado 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano (1,96 g). Rendimiento 75%.

Paso 6: 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo

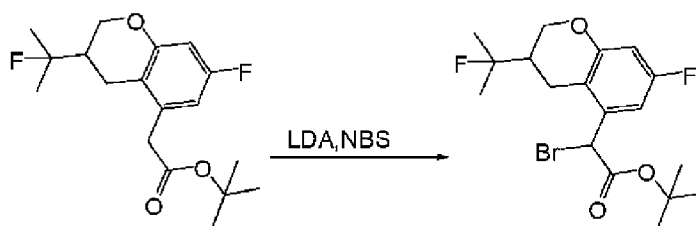
[0402]



[0403] Se agitó a 60° C durante 2 horas una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)cromano (400 mg, 1,38 mmol), solución de bromuro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en THF, 13,8 ml, 6,89 mmol), Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,069 mmol) y Q-phos (49 mg, 0,069 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se detuvo con solución acuosa de NaHCO₃, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite rojo pálido (342 mg). Rendimiento 76% (ESI 349/351 [M+Na]⁺).

Paso 7: 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo

[0404]

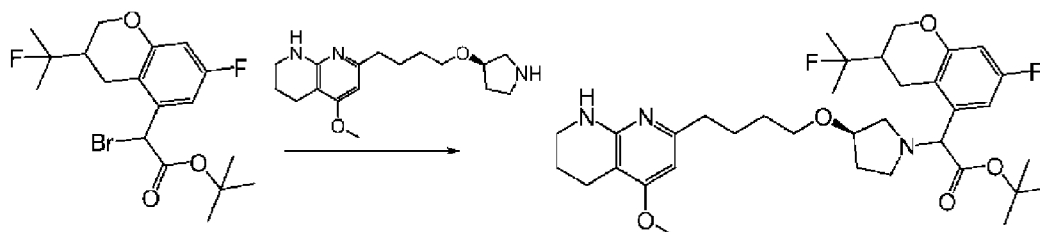


[0405] A una solución de 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo (342 mg, 1,05 mmol) en

THF (10 ml) a -78°C , se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/hexanos, 1,31 ml, 2,62 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min, después se añadió una solución de clorotrimetilsilano (283 mg, 2,62 mmol) en THF (1 ml), y la reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min. Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (467 mg, 2,62 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se detuvo con MeOH (2 ml) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar el producto deseado, 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (401 mg). Rendimiento 94% (ESI 427/429 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$).

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

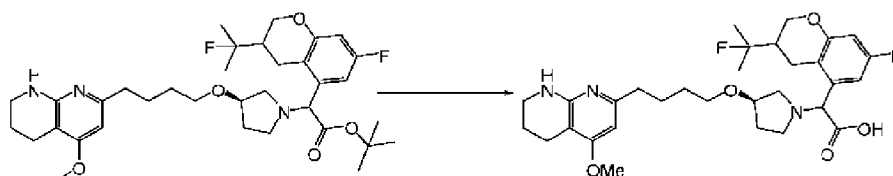
[0406]



[0407] Se calentó a 40°C una mezcla de 2-bromo-2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)acetato de terc-butilo (215 mg, 0,53 mmol), (R)-5-metoxi-7-(4-(pirrolidin-3-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (162 mg, 0,53 mmol), DIPEA (206 mg, 1,59 mmol) y NaI (20 mg) en acetonitrilo (20 ml) y se agitó durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 20:1) para dar el producto deseado 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo como aceite incoloro (130 mg). Rendimiento 38 % (ESI 630 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$).

Paso 9: Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos 11-E1 y 11-E2)

[0408]



[0409] A una solución de 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acetato de terc-butilo (130 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (40 $\rightarrow$ 70% MeCN) para dar el producto deseado (60 mg). Rendimiento 49%. El producto racémico se separó por SFC quiral preparativa B para dar los productos diastereoméricos **11-E1** (28 mg) y **11-E2** (26 mg) como sólidos blancos, cada uno como mezcla de 2 estereoisómeros.

[0410] **Compuesto 11-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 574 $(\text{M}+\text{H})^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.05-7.03 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.30-2.95 (m, 5H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.23-1.60 (m, 9H), 1.45-1.41 (m, 6H). Quiral SFC B (20% EtOH): ee 98%, R_t = 1.51 min.

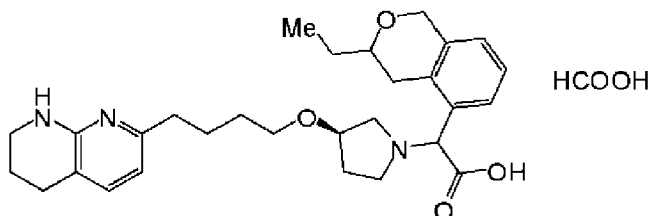
[0411] **Compuesto 11-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 574 $(\text{M}+\text{H})^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.06-7.04 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.35-6.34 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.30-2.95 (m, 5H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.23-1.60 (m, 9H), 1.45-1.41 (m, 6H). Quiral SFC B (20% EtOH): ee 96%, R_t = 2.36 min.

Ejemplos adicionales

[0412] Los compuestos 12-30 se prepararon usando procedimientos generales basados en los métodos usados para preparar los compuestos 1-11.

Ácido 2-(3-etilisocromano-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 12-E1 y 12-E2)

[0413]

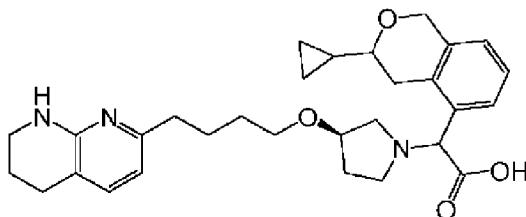


[0414] **Compuesto 12-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 494 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.01-4.76 (m, 3H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 10H), 2.79-2.50 (m, 5H), 2.20-1.50 (m, 10H), 1.02-1.00 (m, 3H).

[0415] **Compuesto 12-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 494 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 2H), 4.26-4.25 (m, 1H), 3.60-3.32 (m, 7H), 3.31-2.60 (m, 8H), 2.20-1.50 (m, 10H), 1.02-1.00 (m, 3H).

Ácido 2-(3-ciclopropilisocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 13-E1 y 13-E2)

[0416]

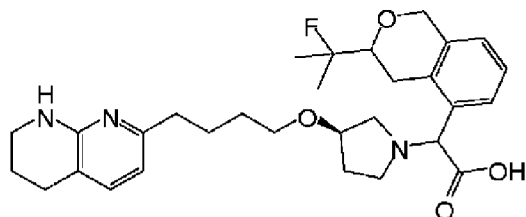


[0417] **Compuesto 13-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 506 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.28-7.05 (m, 3H), 6.34-6.32 (m, 1H), 4.90-4.76 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 3.55-3.05 (m, 13H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 6H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 3.83min.

[0418] **Compuesto 13-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 506 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51-7.48 (m, 1H), 7.28-7.05 (m, 3H), 6.34-6.32 (m, 1H), 4.90-4.76 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.55-2.95 (m, 12H), 2.70-2.50 (m, 5H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 6H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100%, Rt = 9.50min.

Ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 14-A-E1, 14-A-E2, 14-B-E1 y 14-B-E2)

[0419]



[0420] **Compuesto 14-A-E1** LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 3H), 6.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 3H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 5H), 3.30-2.85 (m, 5H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.10-1.55 (m, 8H), 1.48-1.41 (m, 6H).

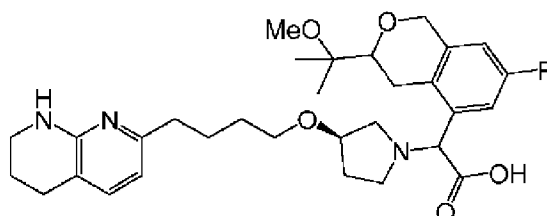
[0421] **Compuesto 14-A-E2** LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.29-7.11 (m, 3H), 6.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.93-4.84 (m, 3H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.72-3.32 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.10-1.55 (m, 8H), 1.48-1.41 (m, 6H).

[0422] **Compuesto 14-B-E1** LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.92-4.78 (m, 3H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.49-3.31 (m, 5H), 3.30-2.80 (m, 5H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 8H), 1.46-1.41 (m, 6H). Quiral SFC H (35% MeOH): ee 100%, Rt = 3.46min.

[0423] **Compuesto 14-B-E2** LC/MS ESI 526 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.92-4.72 (m, 3H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.49-3.31 (m, 5H), 3.30-2.80 (m, 5H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 8H), 1.46-1.41 (m, 6H). Quiral SFC H (35% MeOH): ee 100%, Rt = 4.34min.

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 15-E1, 15-E2 y 15-E3)

[0424]



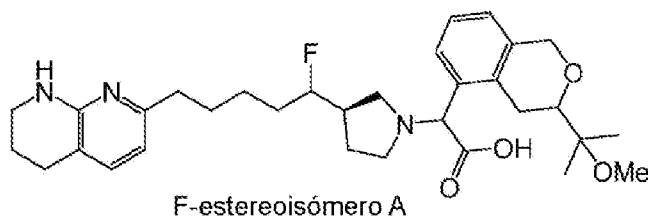
[0425] **Compuesto 15-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 556 (M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 3H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.55-3.31 (m, 6H), 3.30-2.80 (m, 8H), 2.70-2.52 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 6H). Quiral SFC B (25% IPA): Rt = 2.06min, 2.25min.

[0426] **Compuesto 15-E2** LC/MS ESI 556 (M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 3H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.64-3.31 (m, 6H), 3.30-3.10 (m, 7H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 6H), 1.30 (s, 6H). Quiral SFC B (25% IPA): Rt = ee 75%, Rt = 2.75min.

[0427] **Compuesto 15-E3** LC/MS ESI 556 (M+H) +. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.32-7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.64-3.31 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 7H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 6H), 1.29 (s, 6H). Quiral SFC B (25% IPA): Rt = ee 90%, Rt = 5.00min.

Ácido 2-((R)-3-(1-fluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentilo)pirrolidin-1-il)-2-(3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)acético Estereoisómero F A (compuestos diastereoméricos 16-A-E1, 16-A-E2, 16-B-E1 y 16-B-E2)

[0428]



[0429] **Compuesto 16-A-E1** LC/MS ESI 554 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.58-2.56 (m, 3H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.76-1.39 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). Quiral SFC F (45% MeOH:MeCN=3:2): Rt = ee 100%, Rt = 3.01min.

[0430] **Compuesto 16-A-E2** LC/MS ESI 554 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64-7.62 (m, 1H), 7.12-7.08

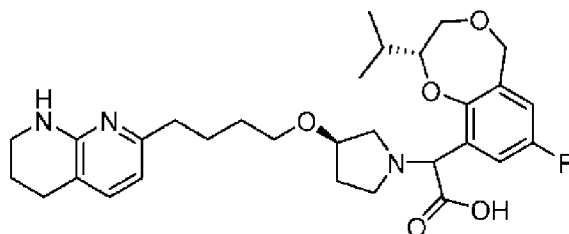
(m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 3H), 1.74-1.49 (m, 7H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). Quiral SFC F (45% MeOH:MeCN=3:2): Rt = ee 100%, Rt = 6.33 min.

[0431] **Compuesto 16-B-E1** LC/MS ESI 554 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 3H), 4.42 (d, $J = 48.9$ Hz, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 3H), 3.12 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H). Quiral SFC H (35% EtOH): ee 100 %, Rt = 3.97 min.

[0432] **Compuesto 16-B-E2** LC/MS ESI 554 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 3H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 5H), 3.13 - 2.81 (m, 5H), 2.59 - 2.39 (m, 5H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.57 - 1.26 (m, 6H), 1.21 - 1.16 (m, 6H). Quiral SFC H (35% EtOH): ee 100 %, Rt = 6.05 min.

Ácido 2-((R)-7-fluoro-2-isopropil-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]dioxepin-9-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 17-E1 y 17-E2)

[0433]

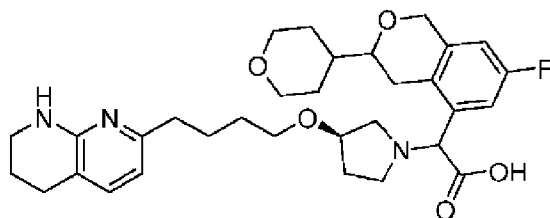


[0434] **Compuesto 17-E1** LC/MS ESI 542 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.31 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.39 (m, 6H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.13 (dd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 6H).

[0435] **Compuesto 17-E2** LC/MS ESI 542 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.31 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 5H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.27 - 2.03 (m, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 4H), 1.13 - 1.01 (m, 6H).

Ácido 2-(7-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 18-E1 y 18-E2)

[0436]



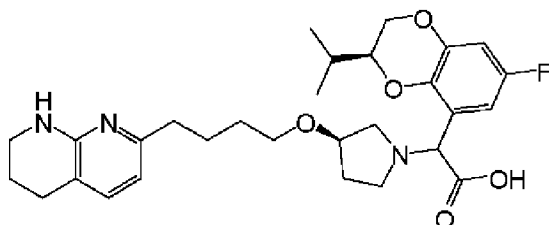
[0437] **Compuesto 18-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 568 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.56 - 6.36 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 8H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.94 - 2.55 (m, 6H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.43 (m, 9H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 100 %, Rt = 2.17 min.

[0438] **Compuesto 18-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 568 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 8H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.51 -

2.44 (m, 3H), 2.02 - 1.75 (m, 6H), 1.65 - 1.41 (m, 8H). Quiral SFC F (45% EtOH): ee 85 %, Rt = 3.58 min.

Ácido 2-((S)-7-fluoro-3-isopropil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 19-E1 y 19-E2)

[0439]

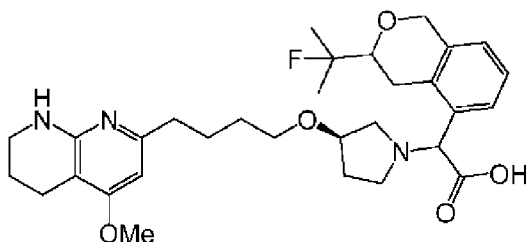


[0440] **Compuesto 19-E1** LC/MS ESI 528 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.16 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.14-1.87 (m, 5H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.08 (d, 6.8Hz, 3H), 1.03 (d, 6.8Hz, 3H). Quiral SFC B (25% EtOH): ee 100 %, Rt = 1.52 min.

[0441] **Compuesto 19-E2** LC/MS ESI 528 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76-3.40 (m, 6H), 3.28 (m, 1H), 2.77-2.77 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.10 (d, 6.8Hz, 3H), 1.04 (d, 6.8Hz, 3H). Quiral SFC B (25% EtOH): ee 100 %, Rt = 4.19 min.

Ácido 2-(3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 20-E1 y 20-E2)

[0442]

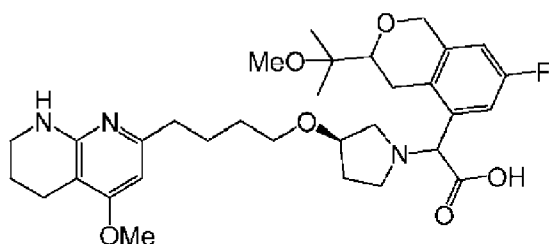


[0443] **Compuesto 20-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 556.3 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95-4.75 (m, 3H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 7H). Quiral SFC A (45% MeOH): ee 100 %, Rt = 2.07 min.

[0444] **Compuesto 20-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 556.3 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95-4.75 (m, 3H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.30-2.95 (m, 5H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.85-1.58 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 7H). Quiral SFC A (45% MeOH): ee 96 %, Rt = 2.85 min.

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-metoxipropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 21-E1 y 21-E2)

[0445]

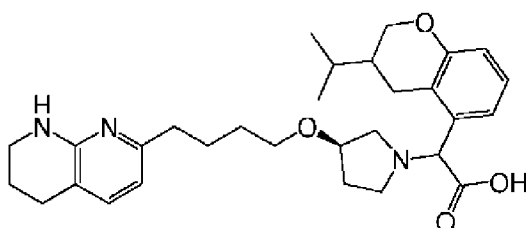


[0446] **Compuesto 21-E1 (mezcla de 3 estereoisómeros)** LC/MS ESI 586.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34-7.32 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 4.88-4.55 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.59-3.32 (m, 3H), 3.20-2.57 (m, 15H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 6H), 1.25-1.18 (m, 6H). Quiral SFC B (25% IPA): Rt = 2.00 min, 2.21 min, 2.72 min.

[0447] **Compuesto 21-E2** LC/MS ESI 556.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.87-4.68 (m, 3H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.32 (m, 3H), 3.20-2.57 (m, 15H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 6H), 1.24 (s, 6H). Quiral SFC B (25% IPA): ee 100%, Rt = 4.43 min.

Ácido 2-(3-isopropilcroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 22)

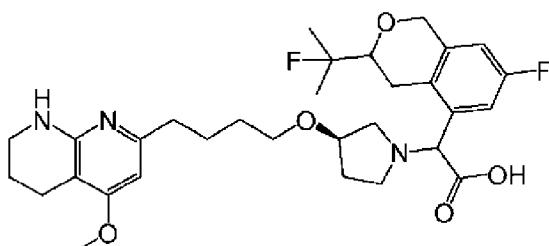
[0448]



[0449] **Compuesto 22 (mezcla de 4 estereoisómeros)** LC/MS ESI 508.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.15 (m, 3H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.30-2.80 (m, 5H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H), 1.10-0.95 (m, 6H).

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)isocroman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 23-E1 y 23-E2)

[0450]

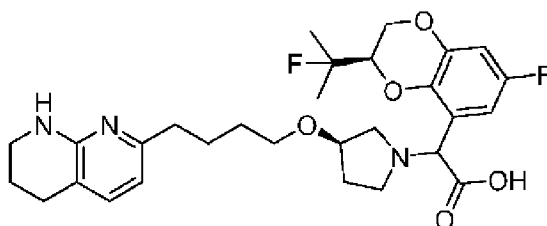


[0451] **Compuesto 23-E1 (mezcla de 3 estereoisómeros)** LC/MS ESI 574.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.20 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.85-4.62 (m, 3H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.62-3.30 (m, 3H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.75-2.40 (m, 5H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.80-1.45 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 7H). Quiral SFC E (45% MeOH): Rt = 3.56 min, 4.21 min, 4.50 min.

[0452] **Compuesto 23-E2** LC/MS ESI 574.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38-7.35 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 3H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 8H). Quiral SFC E (45% MeOH): ee 100 %, Rt = 6.11 min.

Ácido 2-((R)-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 24)

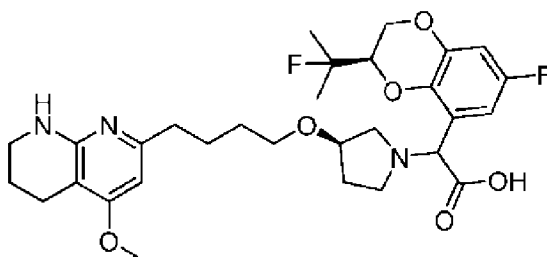
[0453]



[0454] **Compuesto 24 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 546 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.51 - 2.95 (m, 6H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 6H), 1.42 - 1.36 (m, 6H).

Ácido 2-((R)-7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 25)

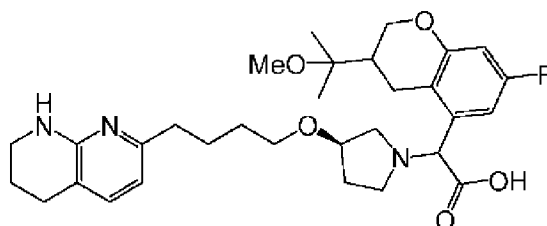
[0455]



[0456] **Compuesto 25 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 576 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.94 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.55 (td, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 5H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 4H), 2.37 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 6H), 1.58 - 1.41 (m, 6H).

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-metoxipropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 26-E1 y 26-E2)

[0457]

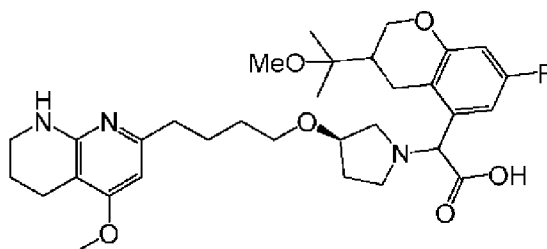


[0458] **Compuesto 26-E1 (mezcla de 3 estereoisómeros)** LC/MS ESI 556.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.15 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.55-3.28 (m, 8H), 3.23-3.10 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.38-1.15 (m, 7H). Quiral SFC E (45% EtOH): ee 100 %, Rt = 2.97 min.

[0459] **Compuesto 26-E2** LC/MS ESI 556.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18-7.15 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 6.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.55-3.28 (m, 8H), 3.22-3.05 (m, 3H), 2.70-2.52 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 7H). Quiral SFC E (45% EtOH): ee 100 %, Rt = 4.21 min.

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-metoxipropan-2-il)croman-5-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 27-E1 y 27-E2)

[0460]

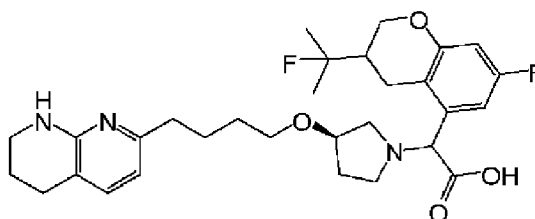


[0461] **Compuesto 27-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 586.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.91-6.87 (m, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.55-2.42 (m, 4H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.78-1.48 (m, 6H), 1.25-1.08 (m, 11H).

[0462] **Compuesto 27-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 586.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.00-6.97 (m, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.30-2.95 (m, 6H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 11H).

Ácido 2-(7-fluoro-3-(2-fluoropropan-2-yl)croman-5-yl)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 28-E1 y 28-E2)

[0463]

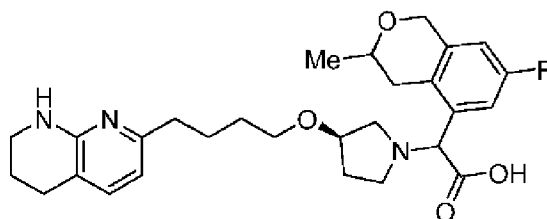


[0464] **Compuesto 28-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 544 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.18 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.30-2.95 (m, 5H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.23-1.60 (m, 9H), 1.45-1.41 (m, 6H). Quiral SFC B (20% EtOH): ee 91%, Rt = 1.84 min.

[0465] **Compuesto 28-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 544 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.18 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 4H), 3.30-2.95 (m, 5H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.23-1.60 (m, 9H), 1.45-1.41 (m, 6H). Quiral SFC B (20% EtOH): ee 92%, Rt = 2.90 min.

Ácido 2-(7-fluoro-3-metilisocroman-5-yl)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuestos diastereoméricos 29-E1 y 29-E2)

[0466]

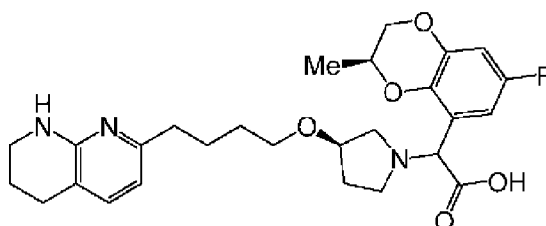


[0467] **Compuesto 29-E1 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 498 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.30 (dd, $J=16.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 3H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.72 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.65-2.46 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.92-1.58 (m, 6H), 1.33 (t, $J=6.5$ Hz, 3H).

[0468] **Compuesto 29-E2 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 498 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 7.3, 3.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 3H), 4.19 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 5H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 2.98 - 2.53 (m, 6H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.59 (m, 6H), 1.36 - 1.27 (m, 3H).

Ácido 2-((S)-7-fluoro-3-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((R)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)pirrolidin-1-il)acético (compuesto 30)

[0469]



[0470] **Compuesto 30 (mezcla de 2 estereoisómeros)** LC/MS ESI 500.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 - 7.45 (m, 1H), 6.95-6.75 (m, 2H), 6.55-6.51 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 3.93 -3.86 (m, 1H), 3.65 - 3.34 (m, 6H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 4H), 2.30 - 1.55 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 3H).

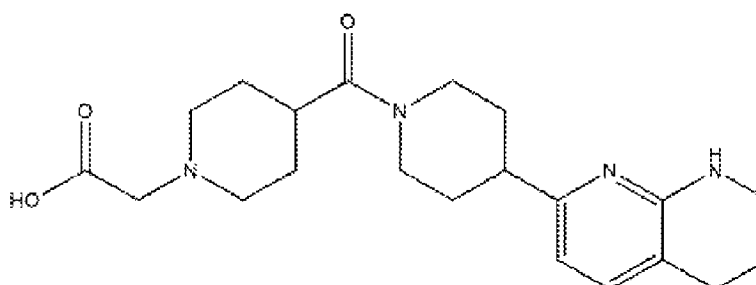
Ejemplo 12: Ensayos de polarización de fluorescencia de compuestos para la unión a αvβ6.

[0471] Para medir la actividad del compuesto a través de la competencia de unión con el péptido GRGDLGRL marcado con fluoresceína se usaron ensayos de polarización de fluorescencia (FP). En el ensayo, se incubaron 10 nM de integrina αvβ6 con el compuesto de prueba en 2 mM de cloruro de manganeso, 0,1 mM de cloruro de calcio, 20 mM de tampón HEPES a pH 7,3, 150 mM de cloruro de sodio, 0,01% de Triton X-100, 2% de DMSO y 3 nM del péptido marcado con fluoresceína. Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos. En ambas versiones del ensayo, la proteína integrina se preincubó con los compuestos de prueba durante 15 minutos a 22° C antes de añadir el péptido marcado con fluoresceína. Después de añadir el péptido marcado con fluoresceína, el ensayo se incubó a 22° C durante 1 hora y se midió la polarización de fluorescencia. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal y ajuste de curvas de 4 parámetros (Figura 1).

Ejemplo 13: Ensayos de permeabilidad in vitro de MDCK de compuestos

[0472] Se probó la permeabilidad de los compuestos en un ensayo de permeabilidad de MDCK. Este ensayo mide la capacidad de los compuestos de atravesar una capa de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) desde el lado apical al basolateral (A->B). Esta medición es predictiva de la capacidad de los compuestos de ser absorbidos en el intestino después de la dosificación oral, una característica esencial de un fármaco inhibidor de la integrina de molécula pequeña administrado por vía oral.

[0473] El ensayo se realiza en dos formatos. Uno usa células MDCK de tipo salvaje sin inhibidor. Este método funciona bien para determinar la permeabilidad pasiva de compuestos con bajo eflujo por la glicoproteína P (Pgp), y se usó para evaluar la permeabilidad de un Compuesto de Referencia que tiene la fórmula química que se muestra a continuación. Usando este método para el compuesto de Referencia se obtuvo un valor de MDCK de menos de 1 (es decir, menos de aproximadamente 0,23); usando el ensayo de polarización de fluorescencia del Ejemplo 12 se obtuvo un valor de IC₅₀ de aproximadamente 96,5 nM para el Compuesto de Referencia.



Compuesto de referencia

[0474]

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

[0475] Sin embargo, para compuestos con eflujo de Pgp, es necesario incluir un inhibidor de Pgp para determinar la permeabilidad pasiva para la transmisión A->B. En este caso, se usa una línea celular MDCK-MDR1 que sobreexpresa Pgp y se incluye el inhibidor de PGP GF120918 a una concentración suficiente (10 μ M) para bloquear la actividad de Pgp. Este procedimiento (MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10^6 cm/s]) se usó para obtener los datos presentados en las Tablas mostradas en la Figura 2. Los valores de permeabilidad de MDCK de menos de 5 10^6 cm/s predicen una baja absorción en el intestino, mientras que los valores de permeabilidad mayores de 5 10^6 cm/s predicen una absorción suficiente en el intestino para la dosificación oral de un fármaco de molécula pequeña.

[0476] El procedimiento experimental detallado es el siguiente:

EQUIPO

REACTIVOS

- Placa de cultivo celular de 24 pocillos (membrana PET): Millipore N° PSHT 010 R5

- GF120918 (inhibidor de la Pgp)

- Bandeja alimentadora de 24 pocillos: Millipore N°PSMW 010 R5

- Lucifer Amarillo

- Compuestos de referencia: Quinidina, Metoprolol, Atenolol

- Sistema Millicell ERS - Millipore N° MERS 000 01

- Línea celular: MDCK (ATCC) o MDCK MDR1 (NKI)

- Placas de 96 pocillos en forma de U (BH Bio# BH-04ML-96U)

- Microplacas de 96 pocillos (GreinerN°655209)

- Medio de cultivo celular (MEM + 10% FBS + 1% NEAA):

- Incubadora de CO₂ 37°C

- Infinite F2000pro (TECAN)

- Tripsina-EDTA (Invitrogen, N° de Cat. 25200-072)

- Solución tampón de ensayo y dosificación: Solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen, N° de Cat. 14025-092) con 25 mM HEPES, pH 7,4

- Las soluciones madre del artículo de prueba y del compuesto de referencia se prepararon en DMSO, la solución madre de Lucifer Yellow (LY) se preparó en el tampón de ensayo.

Cultivo y mantenimiento de células:

[0477]

- Los cultivos madre de células (MDCK o MDCK MDR1) se mantienen en MEM + 10% de FBS + 1% de NEAA, cultivados en matraces tratados con cultivo tisular de 75 cm² y se dividen (pasan) 2 veces por semana para mantener la confluencia deseada.
- Para el pasaje de mantenimiento: las células tripsinizadas se distribuyen rutinariamente en nuevos matraces en una proporción de pasaje estándar de 1:20.

[0478] **Siembra de placas de ensayo:** Las placas de ensayo MDCK se siembran con células MDCK o MDCK MDR1 3-4 días antes de realizar el ensayo. Las placas de 24 pocillos se siembran a una densidad celular de $0,88 \times 10^5$ /pocillo en un volumen de cámara apical de 400 μ l ($2,2 \times 10^5$ /ml) con un volumen de 25 ml de medio de crecimiento a la cámara basal de 24 pocillos. Las placas de ensayo se suministran generalmente con un cambio de medio de crecimiento 24 horas antes del ensayo.

Preparación de las placas de ensayo y Resistencia Eléctrica Transepitelial (TEER)

[0479] **Medición:** Antes de realizar el ensayo las placas de ensayo MDCK se enjuagan con HBSS+. Después del enjuague, se añade HBSS+ fresco a la placa de ensayo en un volumen de cámara apical de 400 μ l y un volumen de cámara basal de HBSS+ de 0,8 ml. Medir la resistencia eléctrica a través de la monocapa usando el ohmímetro del sistema Millicell ERS. (Las células se usarán si la TEER es mayor de 100 ohm*cm²).

[0480] **Preparación de la solución de dosificación.** Las soluciones donantes se preparan en HBSS+ con 0,4% de DMSO y 5 μ M de compuesto de prueba. La solución donante contiene 5 μ M de amarillo lucifer para la dosificación

apical, pero no contiene amarillo lucifer para la dosificación basolateral. La solución donante también puede contener 10 µM de GF 120918 para la inhibición de Pgp. Las soluciones receptoras se preparan con HBSS+ con un 0,4% de DMSO. Las soluciones donantes y receptoras se centrifugaron a 4000 rpm, 5 min, y los sobrenadantes se usaron para la dosificación de compuestos.

5

Preparación de las placas de células:

[0481]

- 10
- Retirar el tampón del lado apical y del lado basolateral. Añadir 600 µl de solución donante (para A-a-B) o 500 µl de solución receptora (para B-a-A) a los pocillos apicales basándose en el mapa de la placa.
 - Se prepara una placa basolateral nueva añadiendo 800 µl de solución receptora (para A-a-B) o 900 µl de solución donante (B-a-A) en el pocillo de una nueva placa de 24 pocillos.
 - Colocar la placa apical y la placa basolateral en una incubadora de 37°C CO₂.

15

Preparación de la placa analítica:

[0482]

- 20
- Después de 5 minutos, transfiera 100 µl de muestras de todos los donantes (tanto para A-a-B como para B-a-A) a los pocillos apropiados de una placa de muestras para D0. Y transferir 100 µl de muestras de todas las cámaras apicales (la donante de A-a-B y la receptora de B-a-A) a los pocillos apropiados de una microplaca para el amarillo Lucifer D0 (D0 LY).
 - Colocar la placa apical sobre la placa basolateral para iniciar el proceso de transporte.
- 25
- A los 90 min, separar las placas apical y basolateral y transferir 100 µl de muestras de todos los donantes (tanto de A-a-B como de B-a-A) a los pocillos apropiados de una nueva placa de muestras para D90, y transferir 200 µl de muestras de todos los receptores a los pocillos apropiados de una placa de muestras para R90. Transferir 100 µl de muestras de todas las cámaras basolaterales (receptor de A-a-B y donante de B-a-A) a los pocillos apropiados de una nueva microplaca para Amarillo Lucifer R90 (R90 LY).
- 30
- Determinar la permeabilidad de LY leyendo D0 LY y R90 LY a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm usando un lector de placas fluorescentes.
 - LC/MS/MS Preparación de muestras:
 - Para la solución receptora: 60 µl de muestra + 60 µl de ACN con IS (200 ng/ml de Osalmid)
 - Para la solución donante 6 µl de muestra + 54 µl de 0,4% de DMSO/HBSS + 60 µl de ACN con IS (200 ng/ml de Osalmid)
 - Las soluciones 20X de la curva estándar de compuestos (intervalo de 0,1 - 60 µM) se preparan en MeOH:H₂O (1:1). Las soluciones concentradas 1X (intervalo 0,005 - 3 µM) se preparan mezclando 3 µl de solución 20X con 57 µl de 0,4% de DMSO HBSS y 60 µl de ACN con IS (200 ng/ml de Osalmid).

40

Cálculos

[0483]

- 45
- Resistencia eléctrica transepitelial (TEER) = (Resistencia_{muestra} - Resistencia_{muestra en blanco}) × Área efectiva de la membrana

[0484] Permeabilidad del Amarillo Lucifer:

- 50
- $$P_{app} = (VA / (Área \times tiempo)) \times ([RFU]_{aceptor} - [RFU]_{muestra\ en\ blanco}) / ([RFU]_{inicial,\ donante} - [RFU]_{muestra\ en\ blanco}) \times \text{Factor de dilución} \times 100$$

[0485] Ensayos de transporte de fármacos en placa usando la siguiente ecuación:

- 55
- Resistencia eléctrica transepitelial (TEER) = (Resistencia_{muestra} - Resistencia_{muestra en blanco}) × Área efectiva de la membrana

[0486] Permeabilidad del fármaco:

- 60
- $$P_{app} = (V_R / (Área \times tiempo)) \times ([fármaco]_{receptor} / ([fármaco]_{inicial,\ donante}) \times \text{Factor de dilución})$$

[0487] Donde V_R es el volumen en el pocillo receptor (0,8 ml para A-a-B y 0.4 ml para B-a-A), área es el área superficial de la membrana (0.7 cm² para placas de cultivo celular Millipore-24), y tiempo es el tiempo total de transporte en segundos.

65

ES 3 027 421 T3

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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

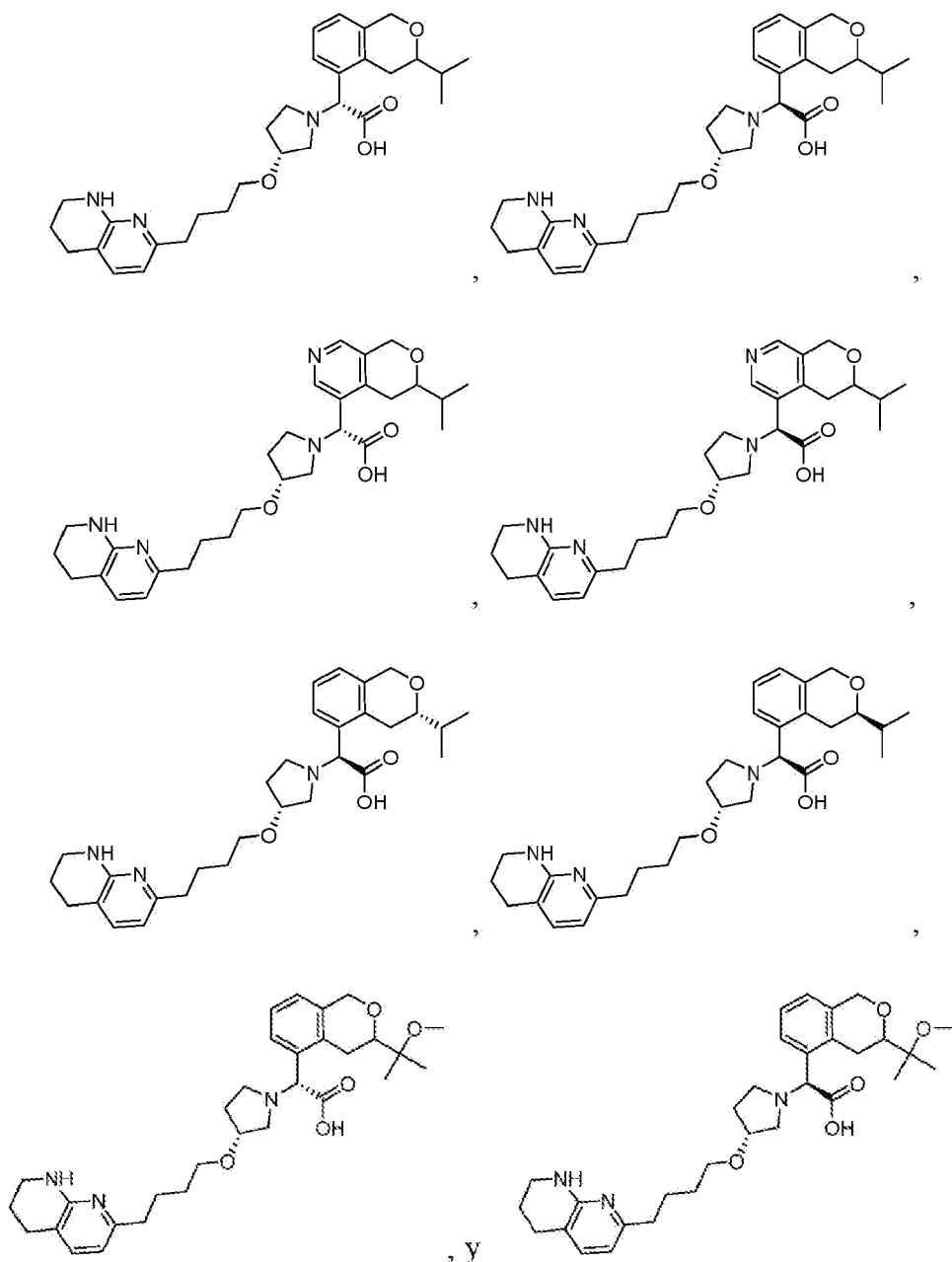
55

60

65

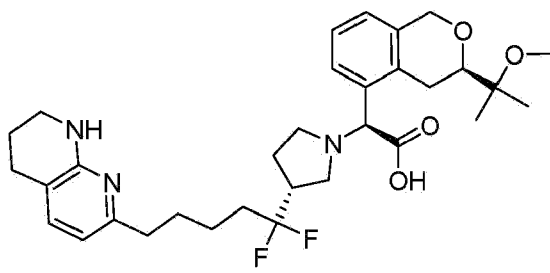
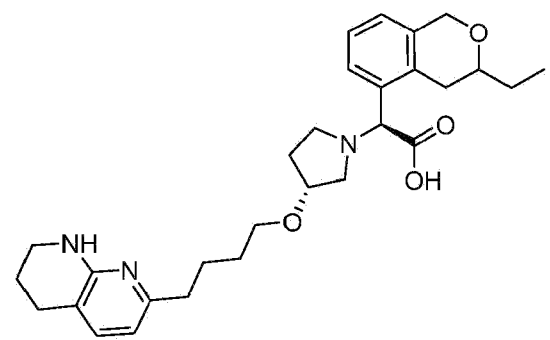
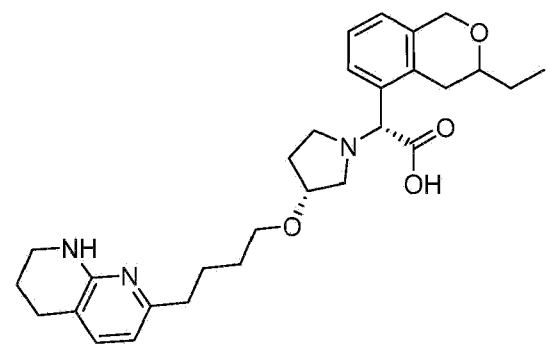
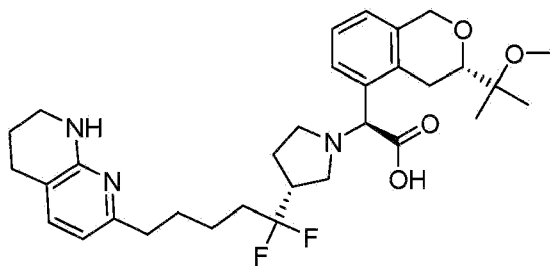
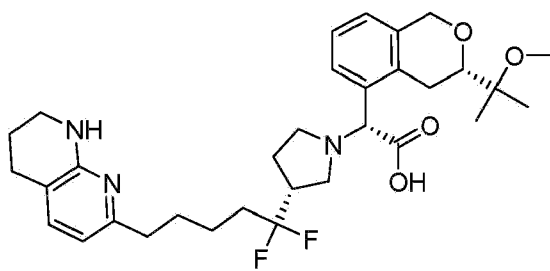
REIVINDICACIONES

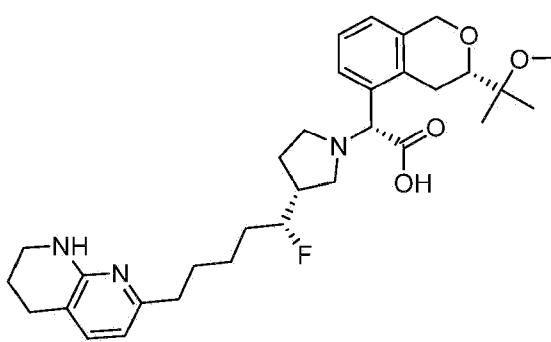
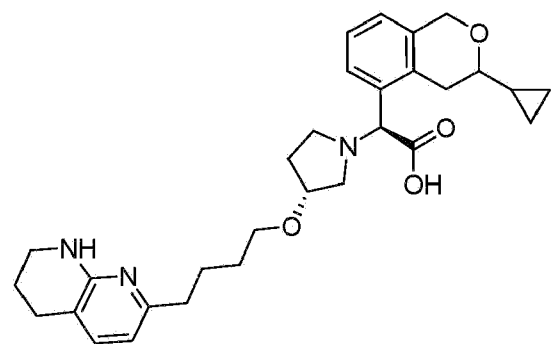
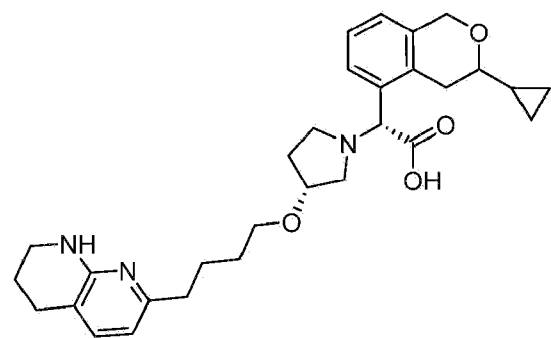
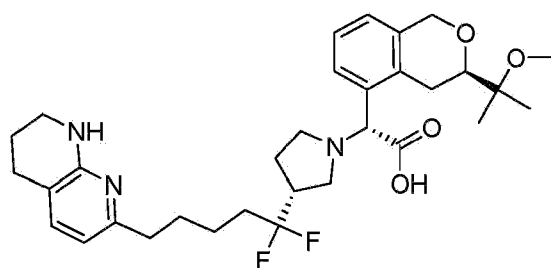
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

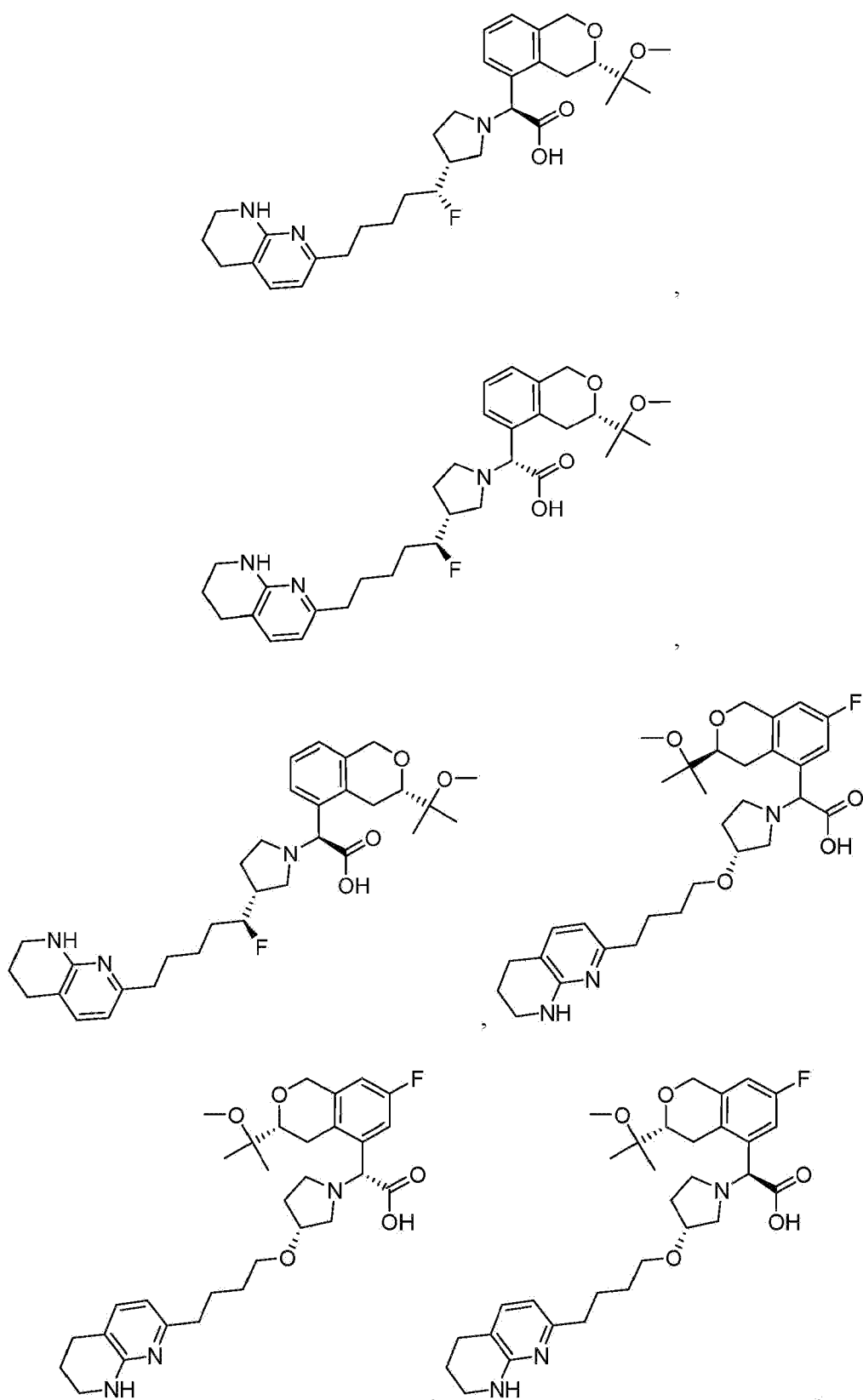


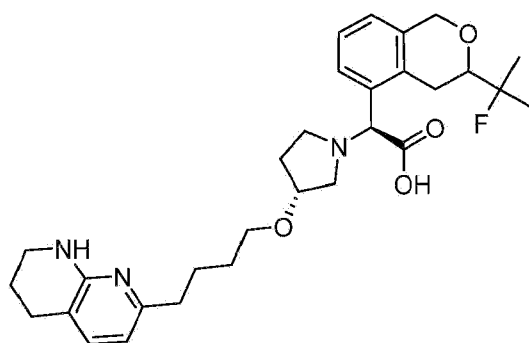
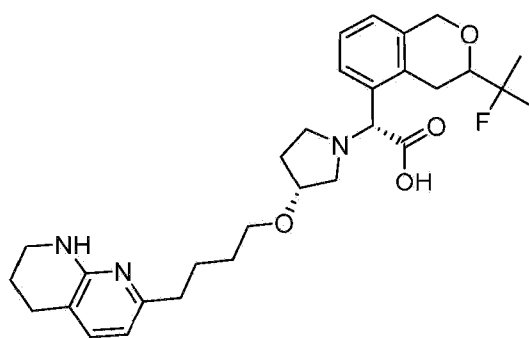
o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

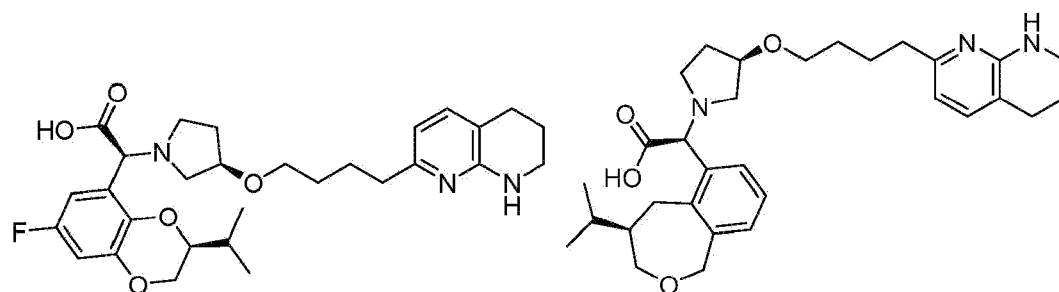
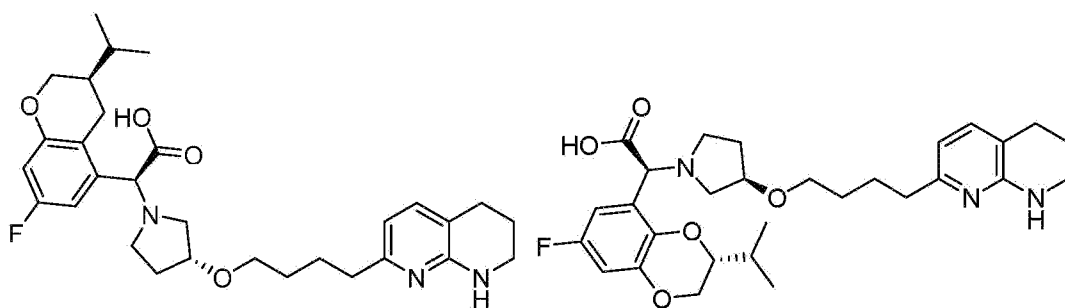


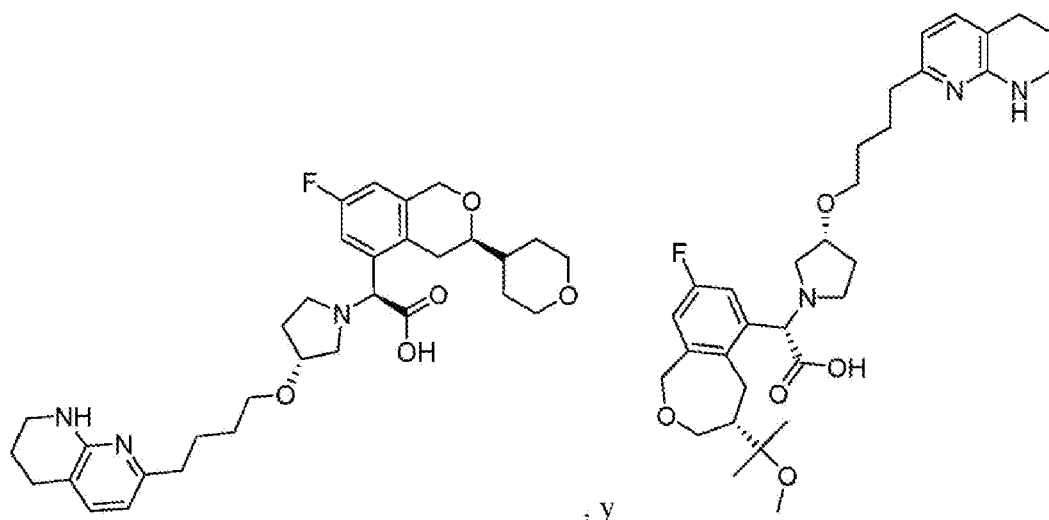
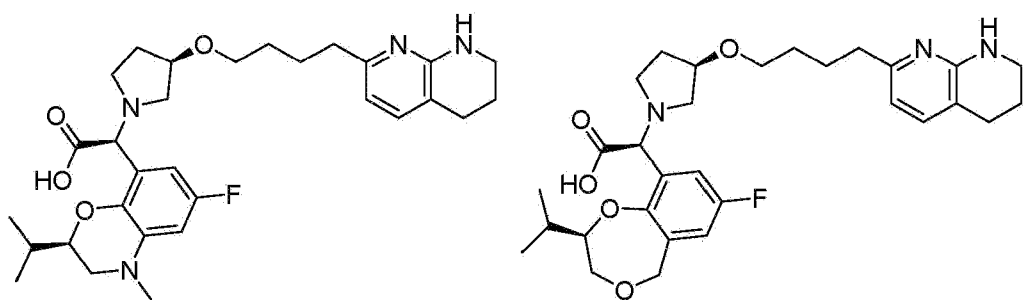




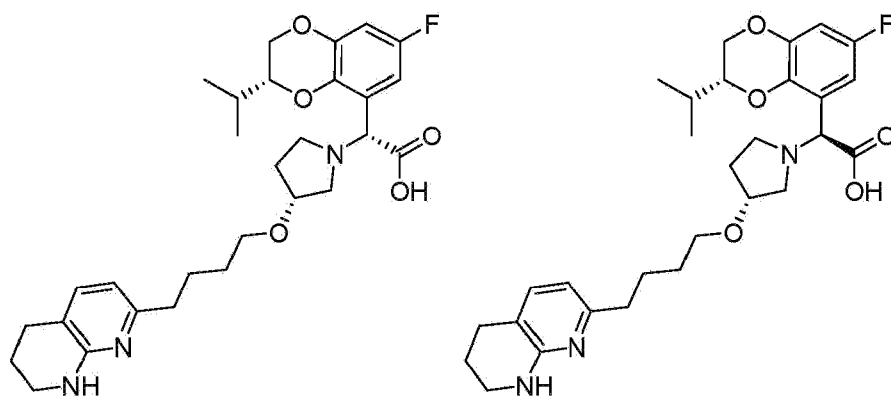
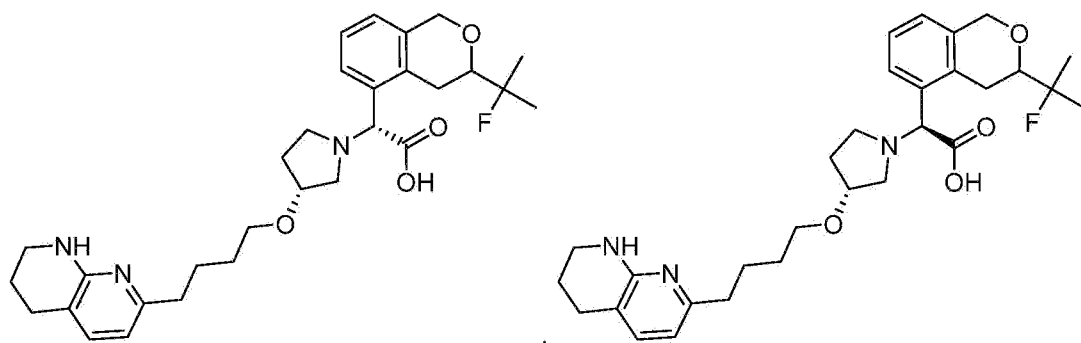


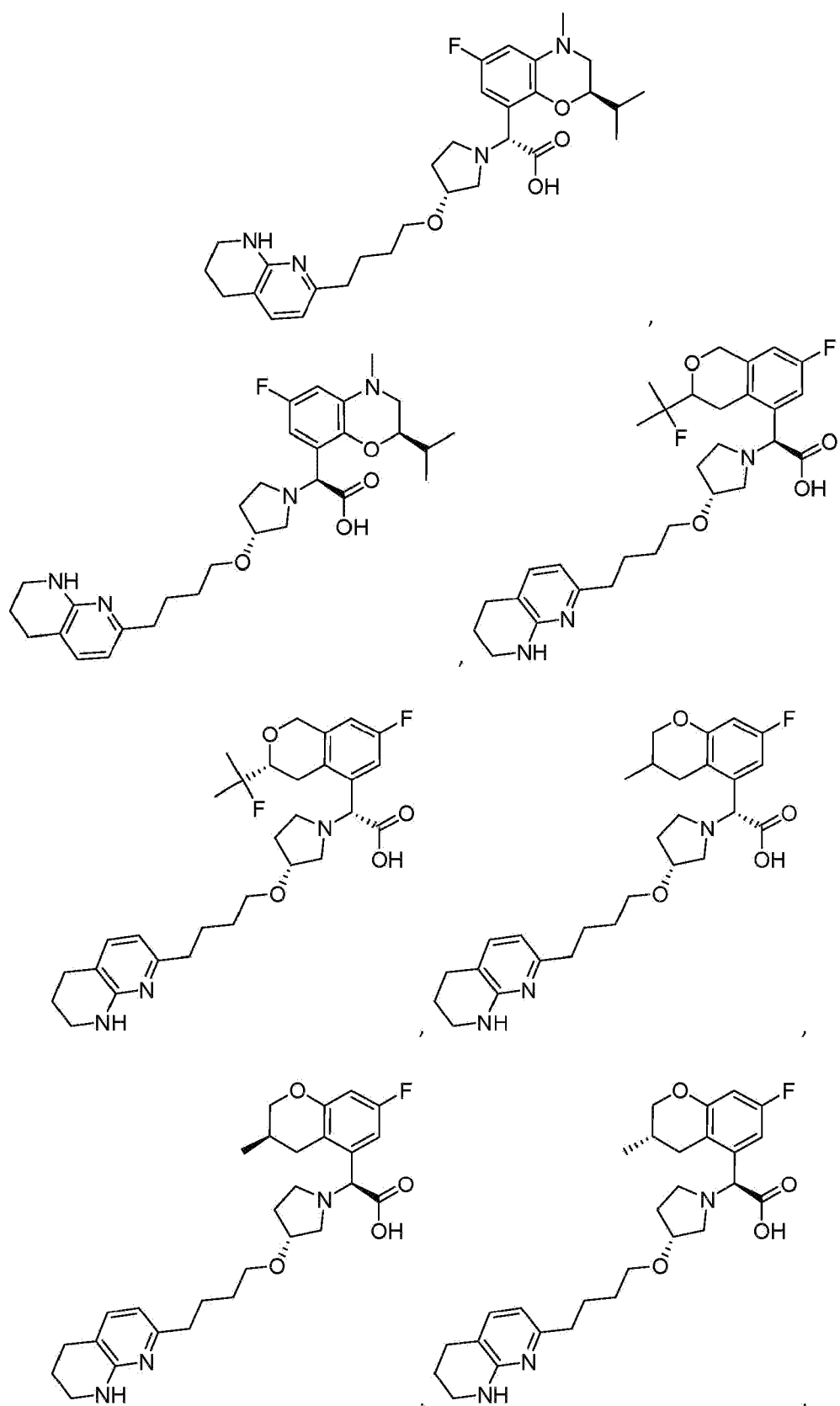
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

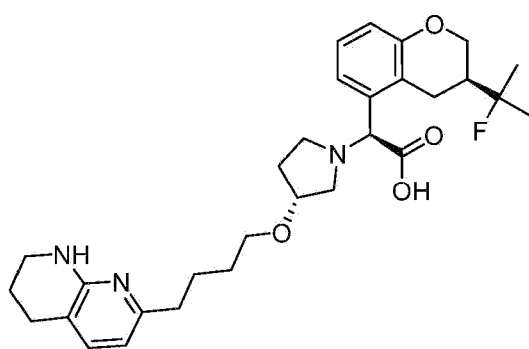
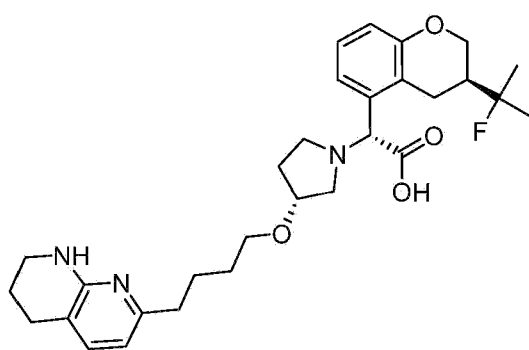
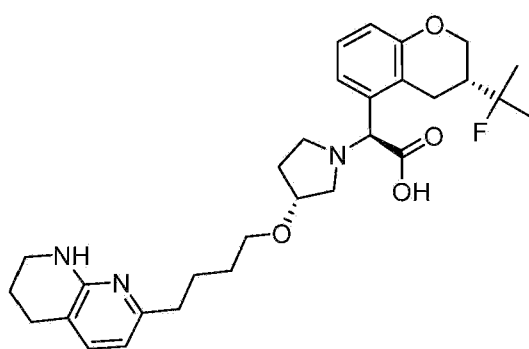
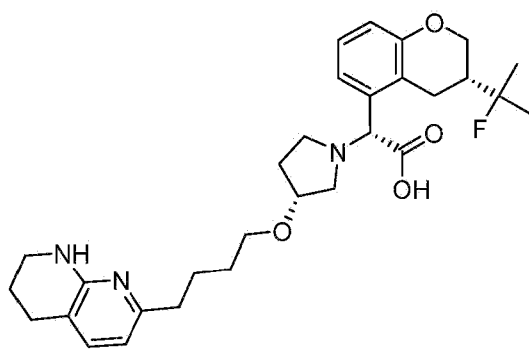


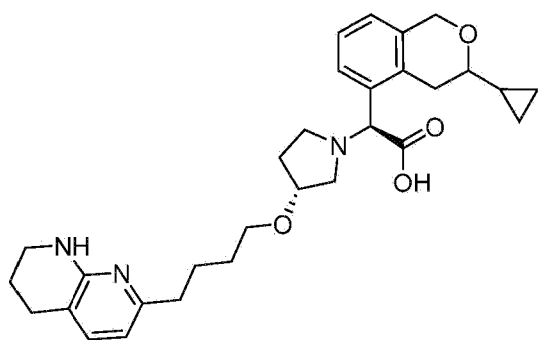
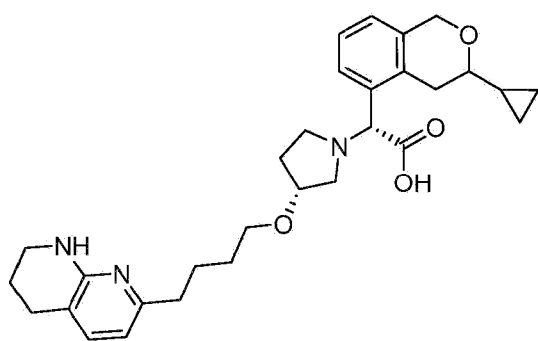
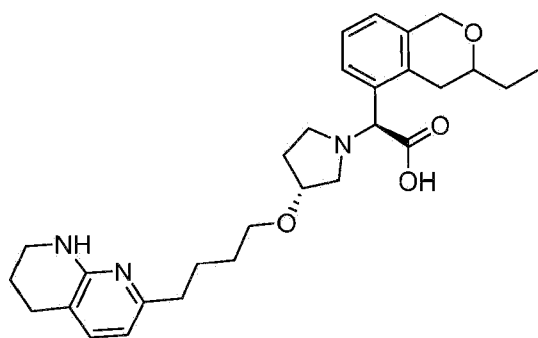
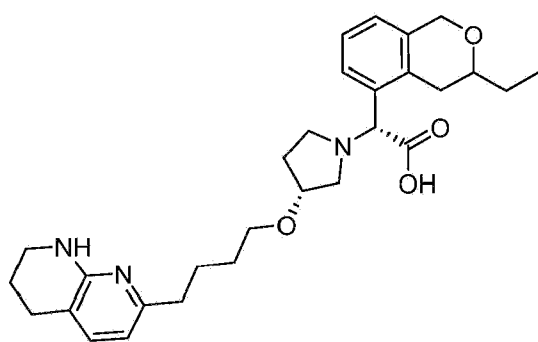


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:





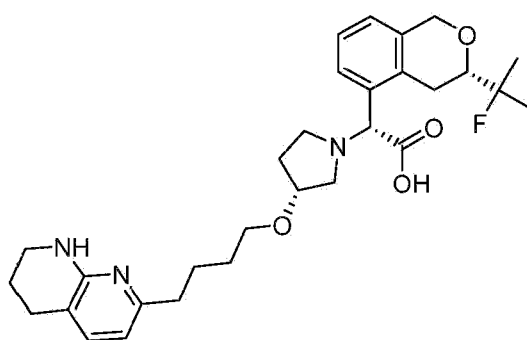




60

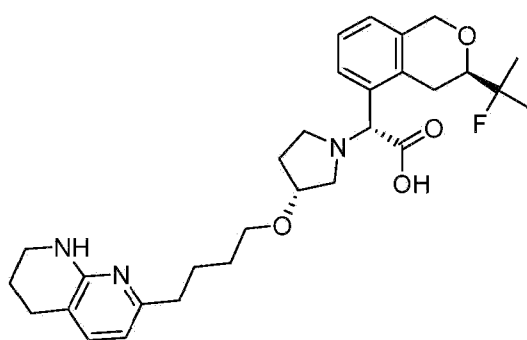
65

5



10

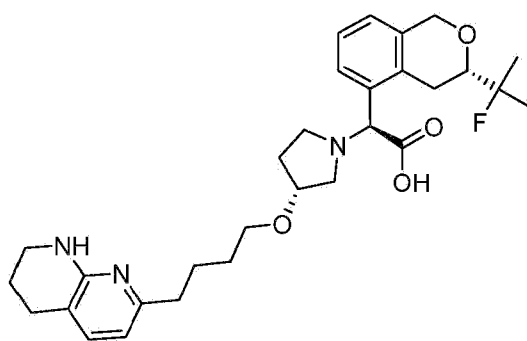
15



20

25

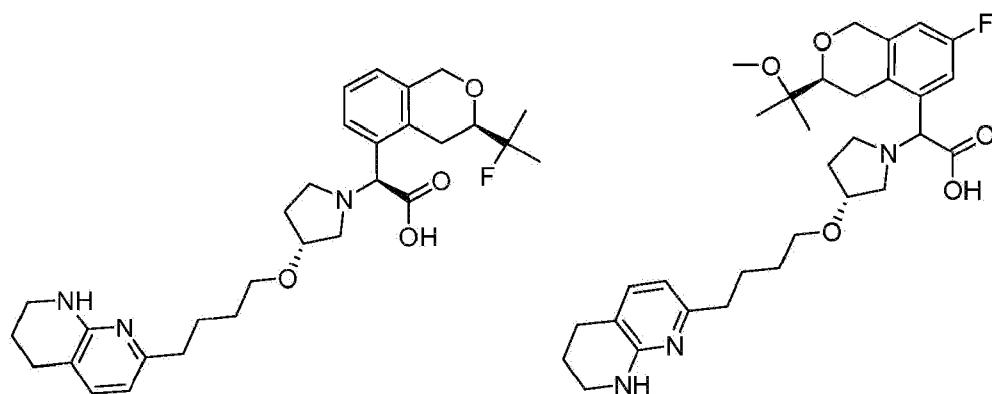
30



35

40

45

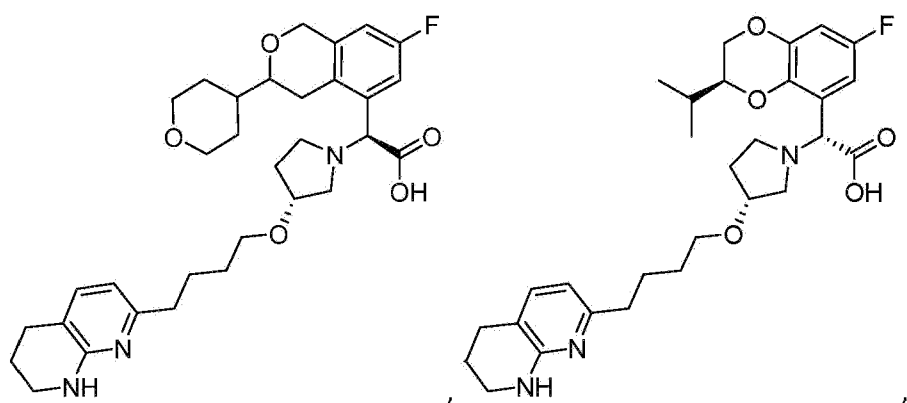
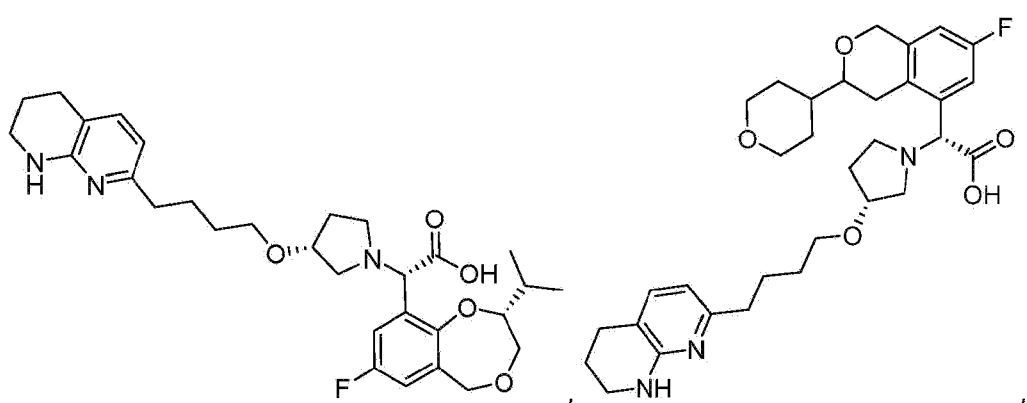
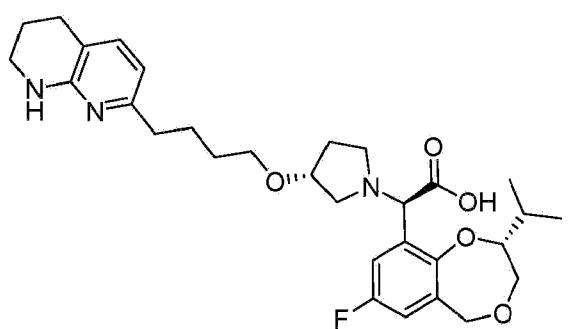
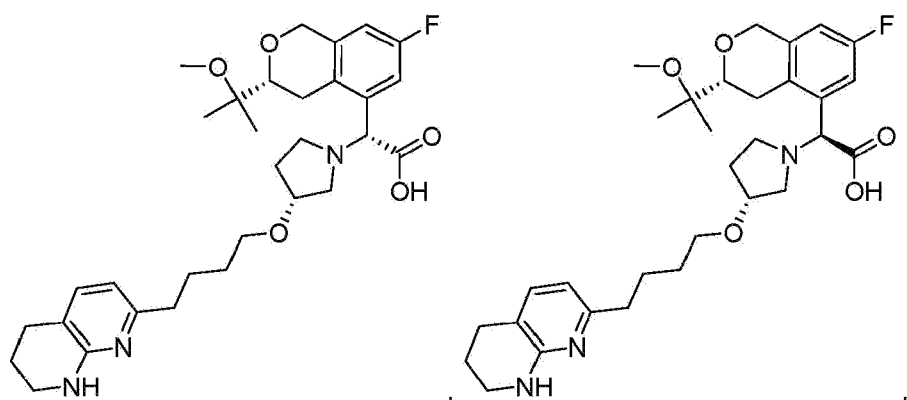


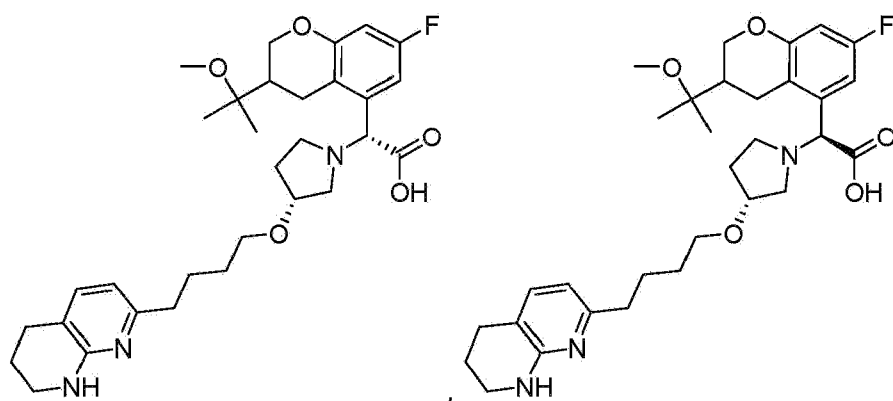
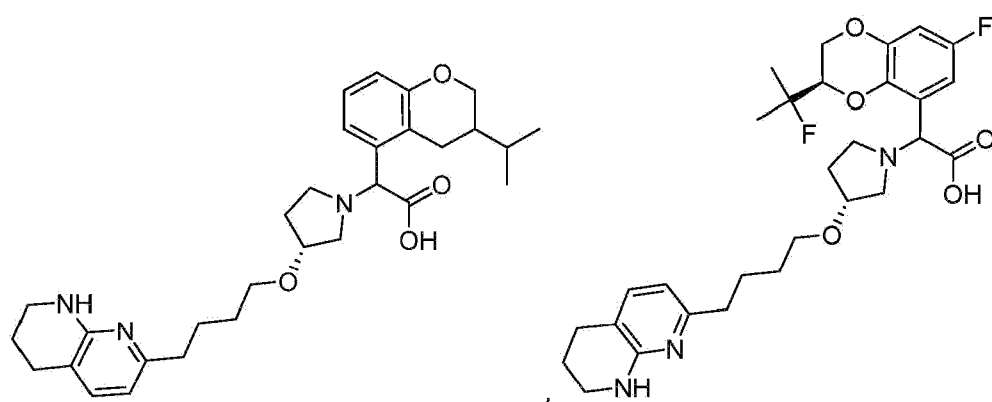
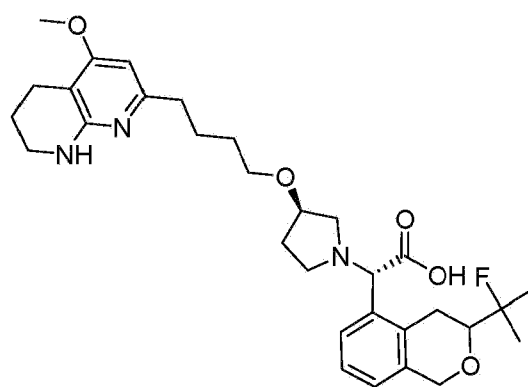
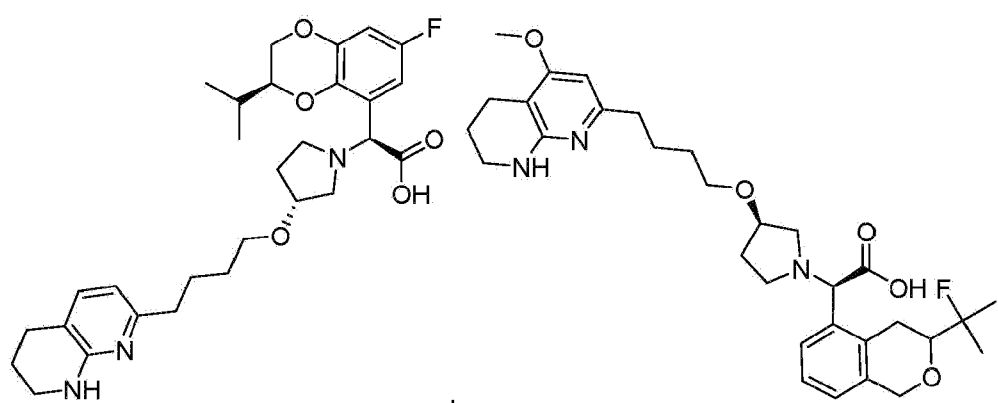
50

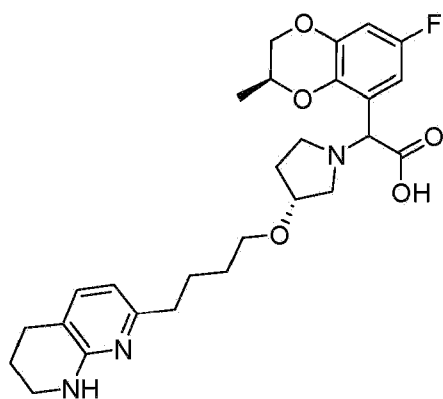
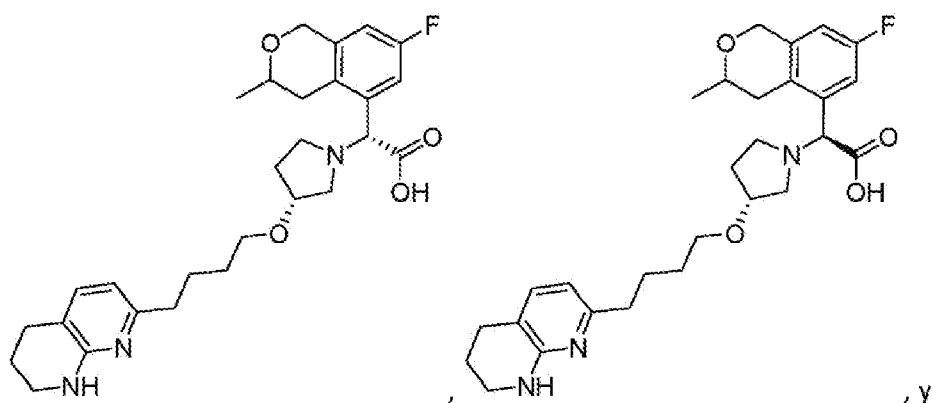
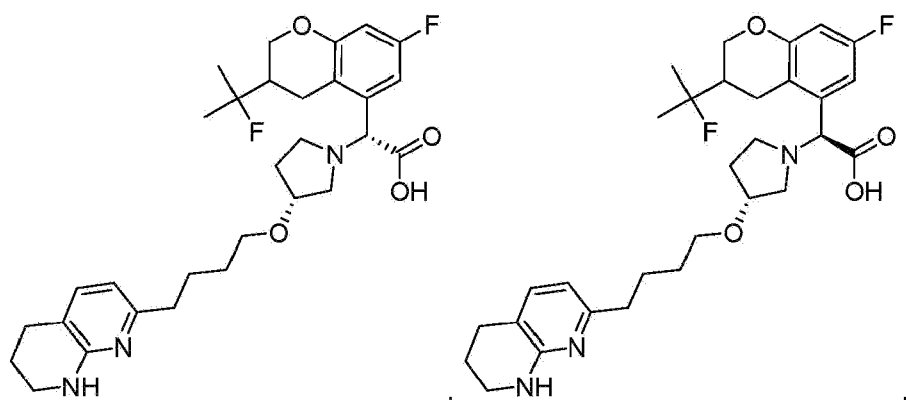
55

60

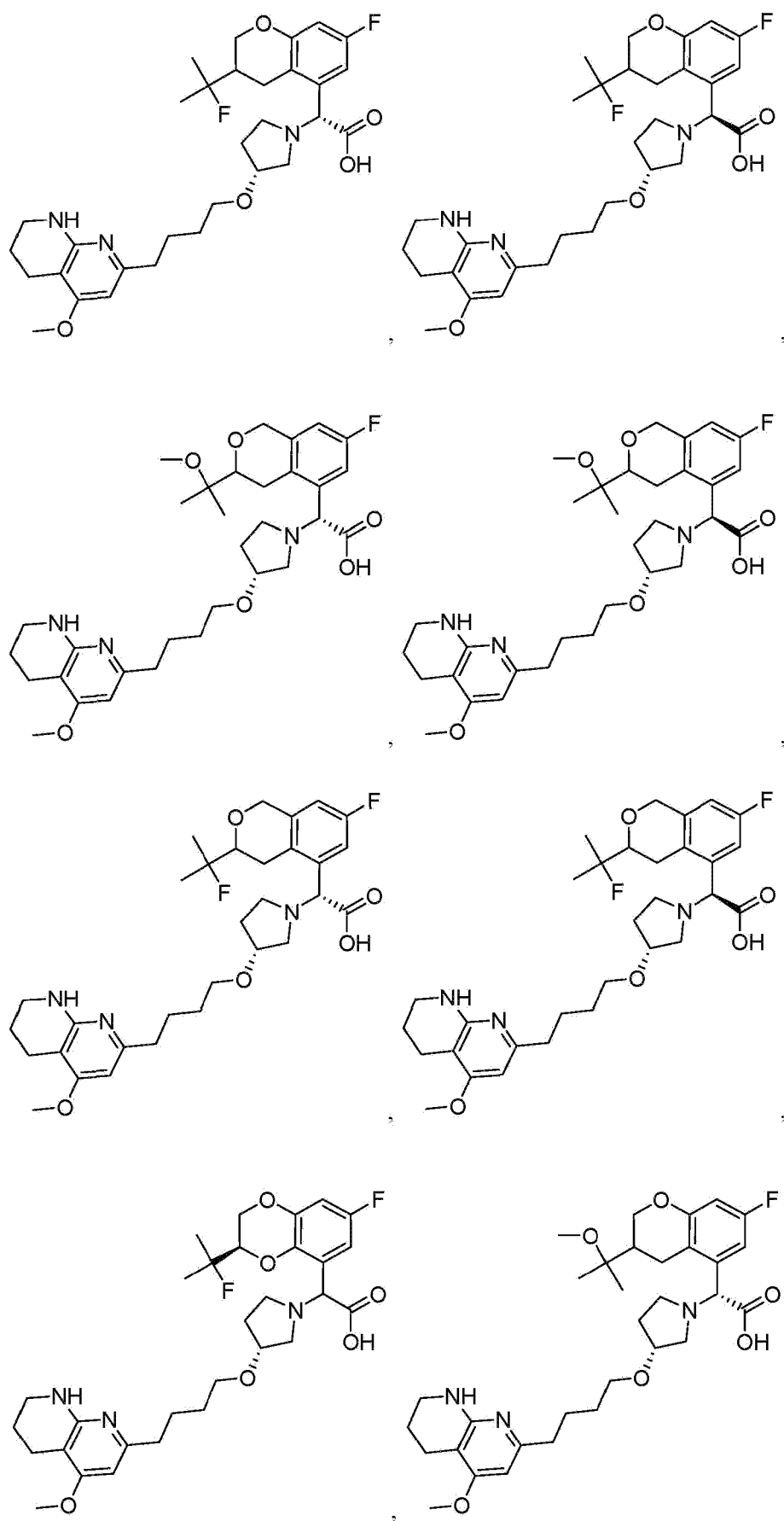
65







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

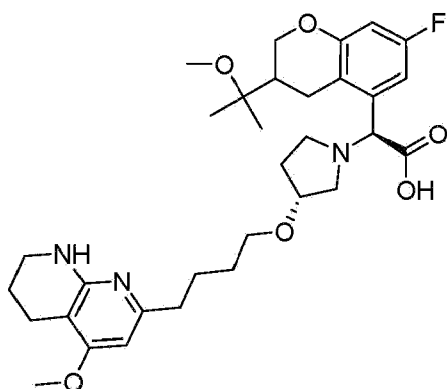


y

5

10

15



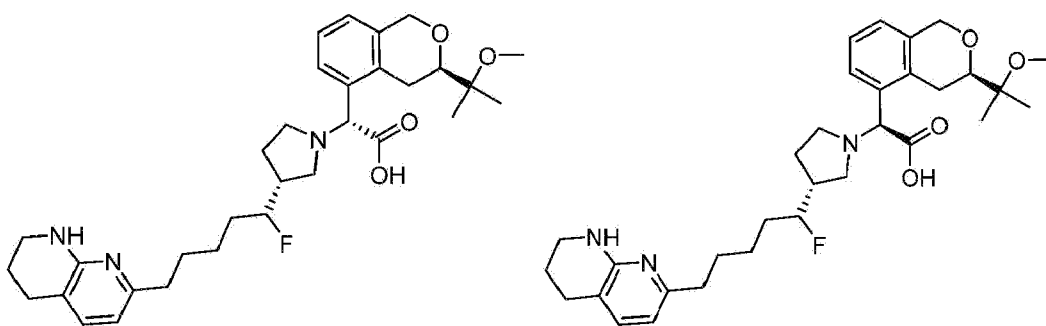
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

20

25

30



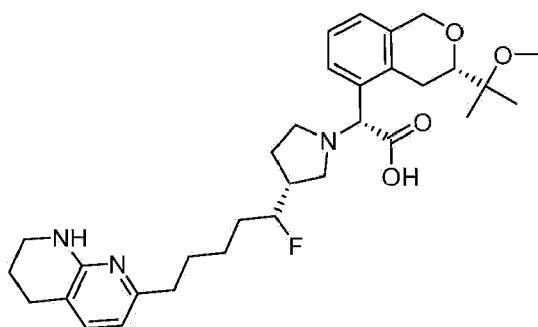
,

,

35

40

45



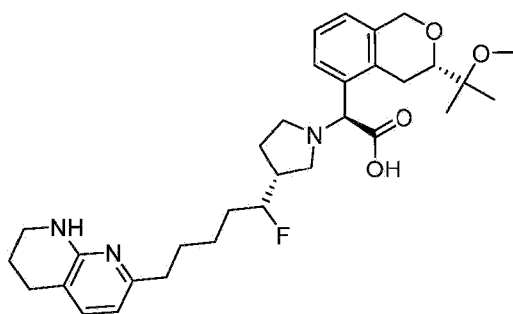
,

y

50

55

60

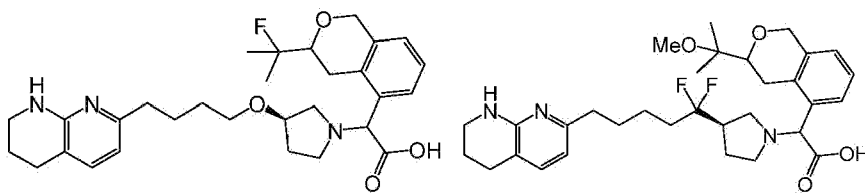


;

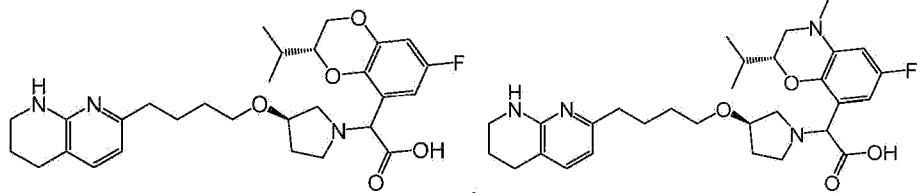
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

65

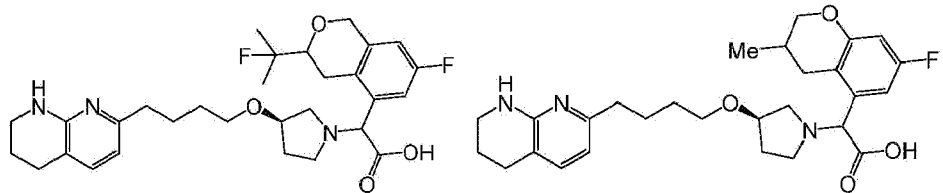
5



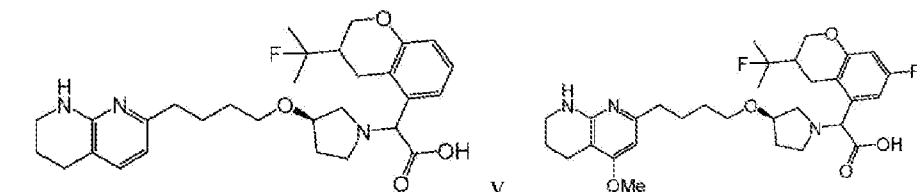
10



15



20

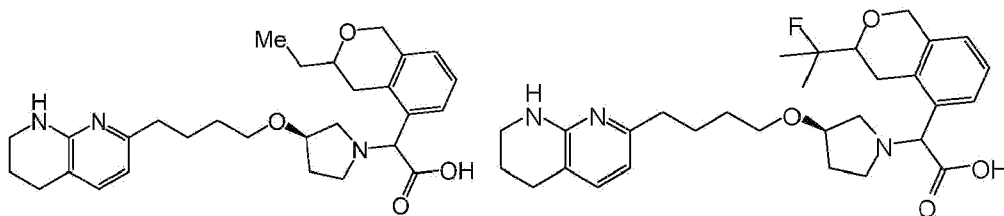


25

30

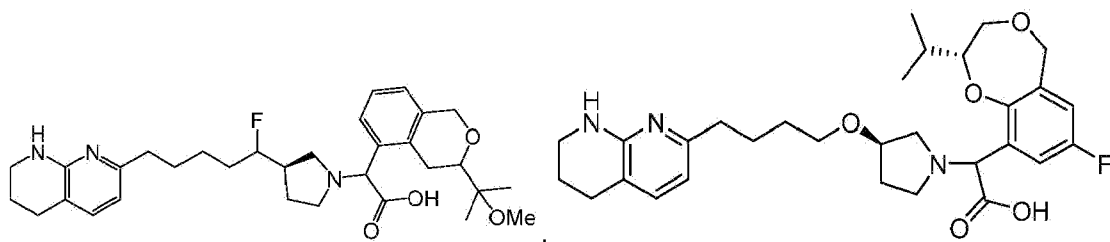
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
seleccionado del grupo que consiste en:

35



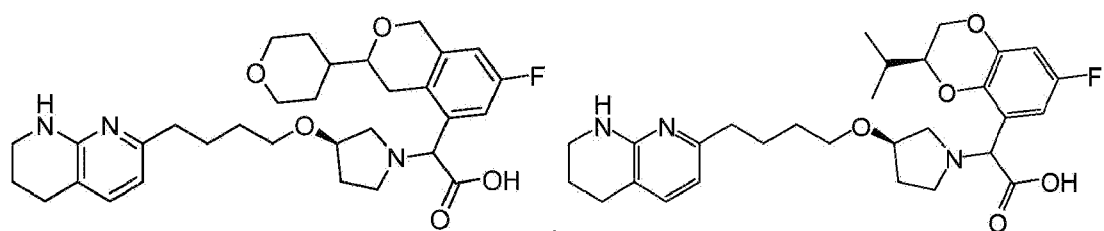
40

45



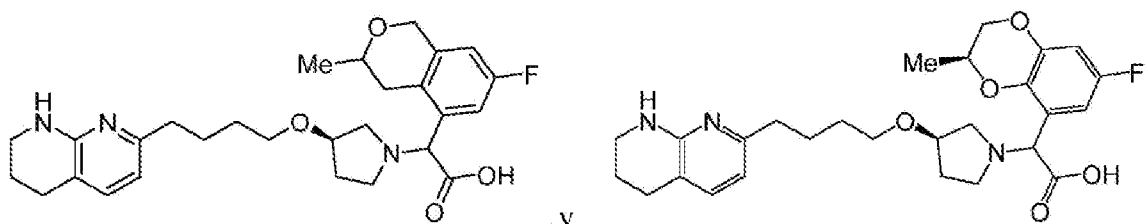
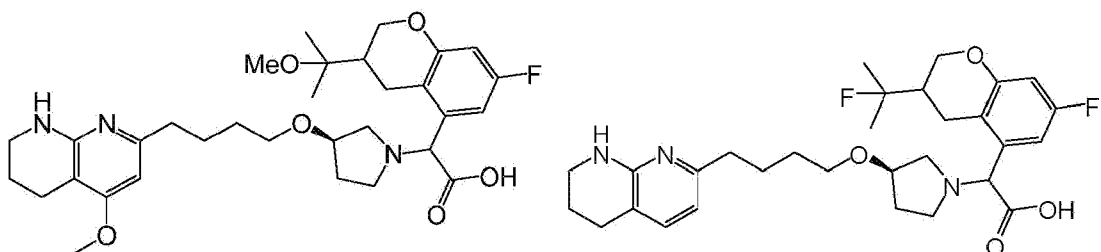
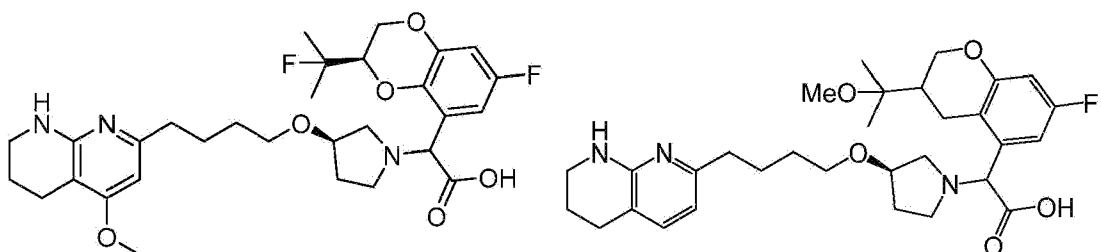
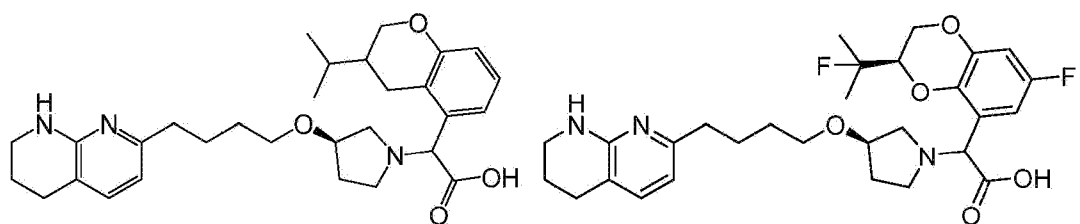
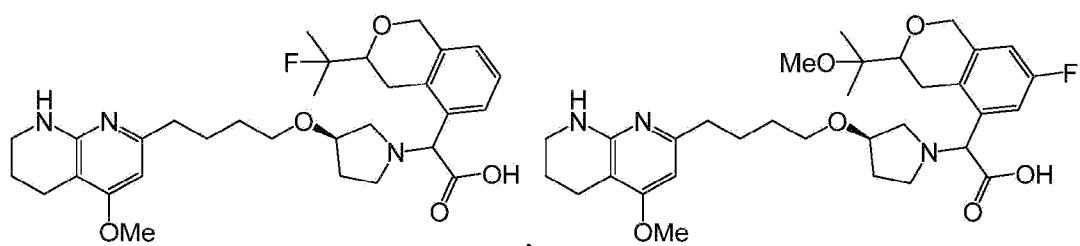
50

55



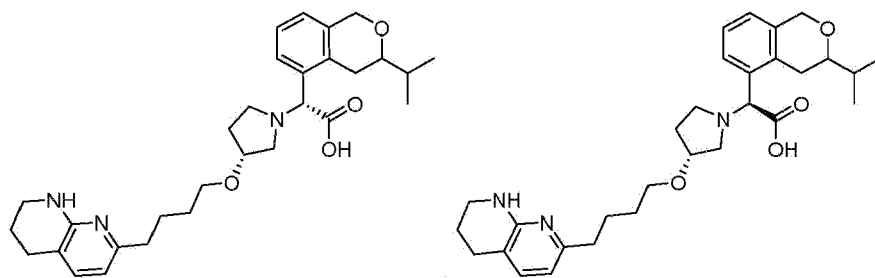
60

65

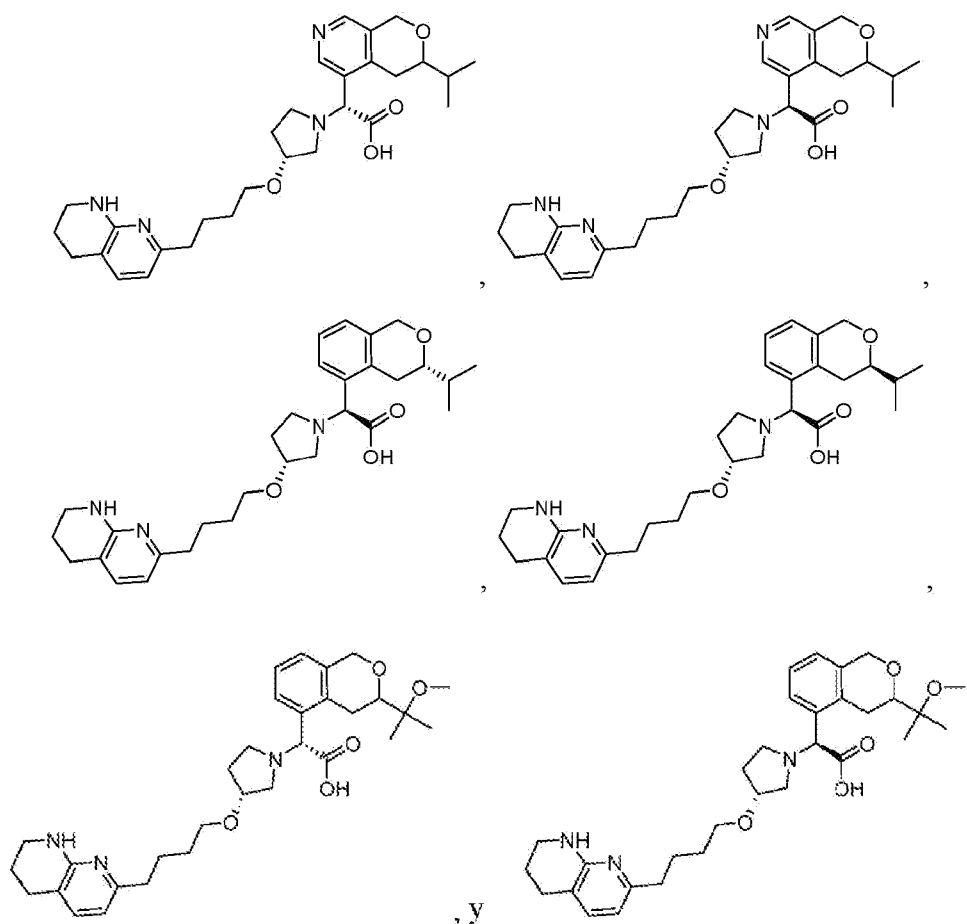


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

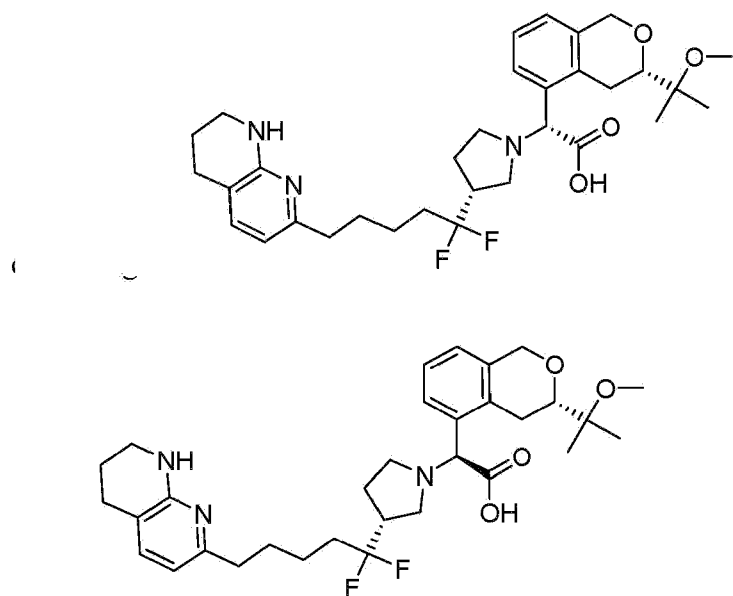


,

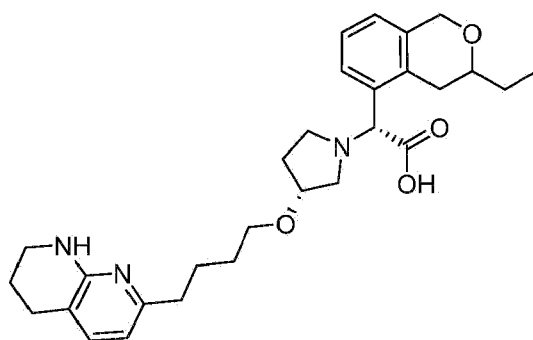


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



5

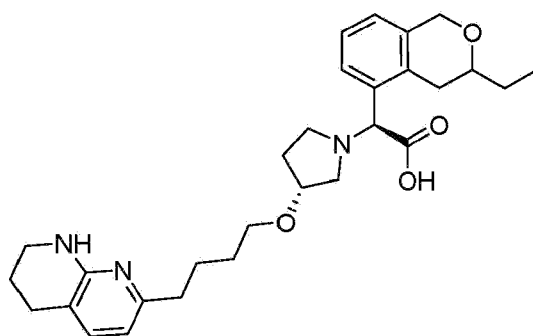


10

15

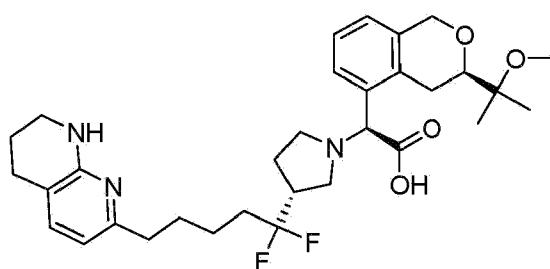
20

25



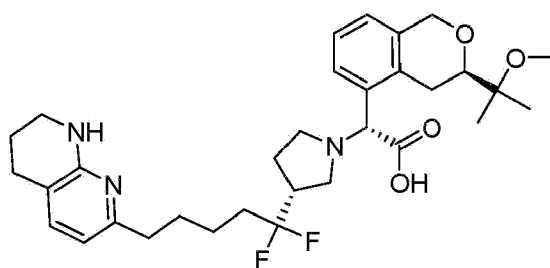
30

35



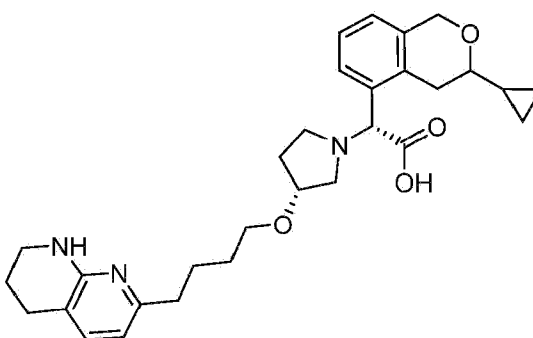
40

45



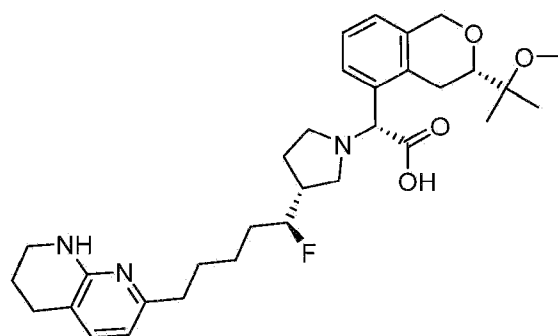
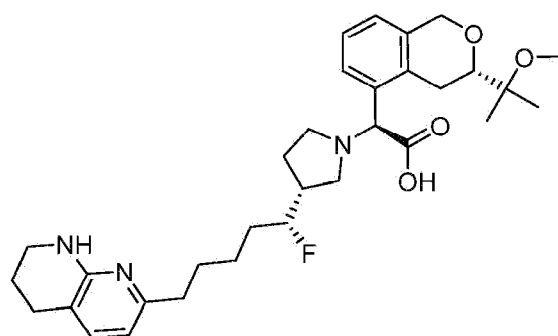
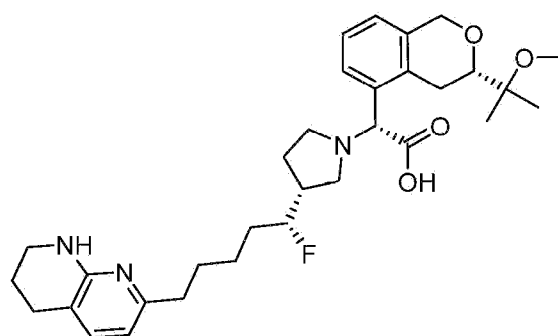
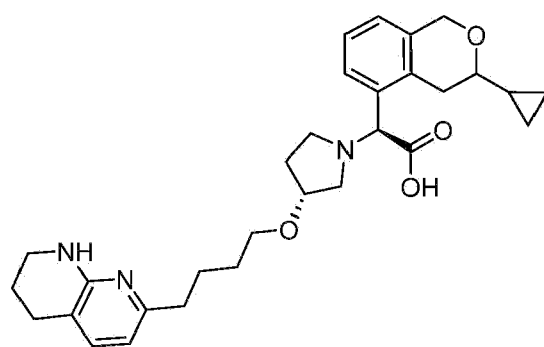
50

55



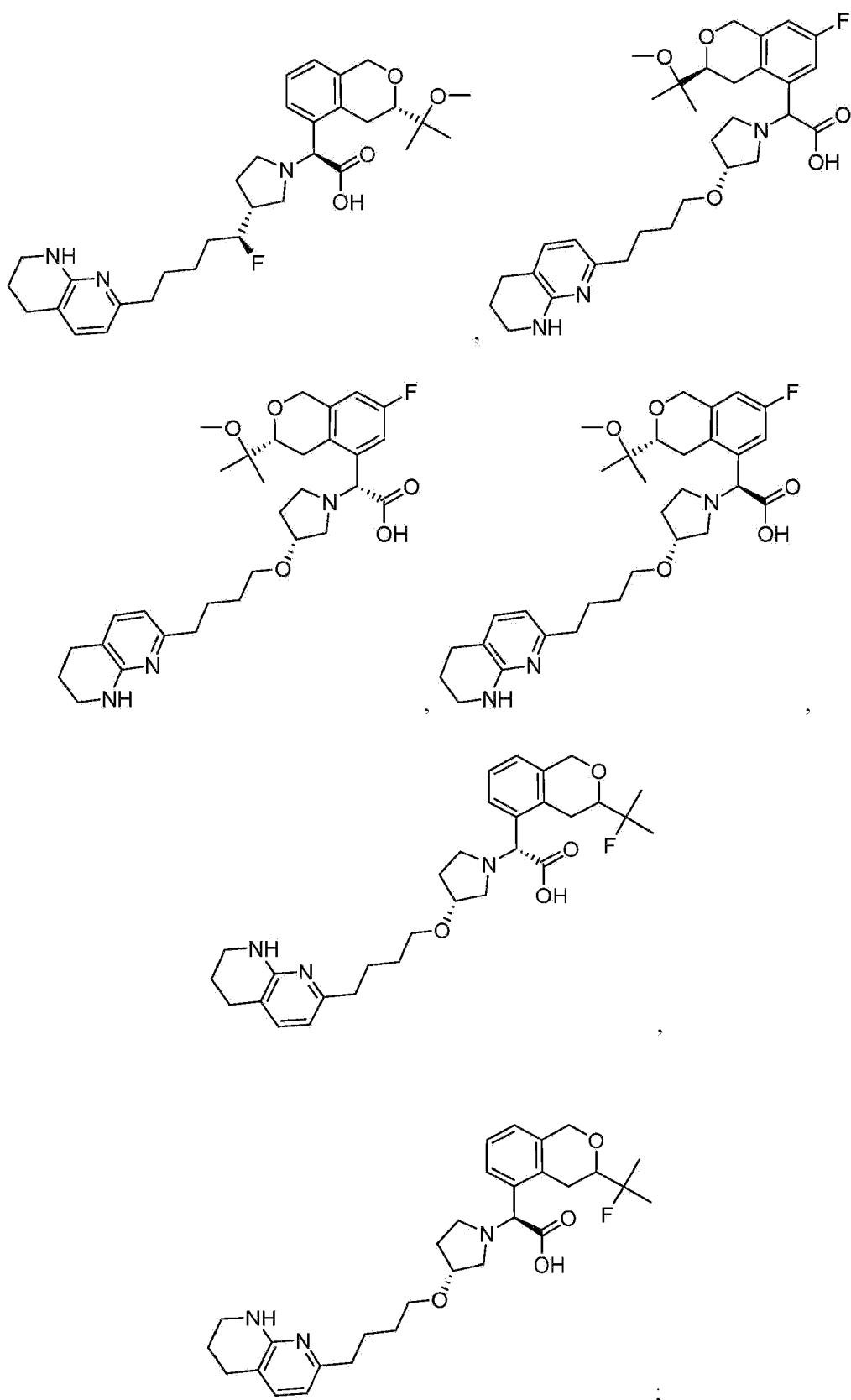
60

65



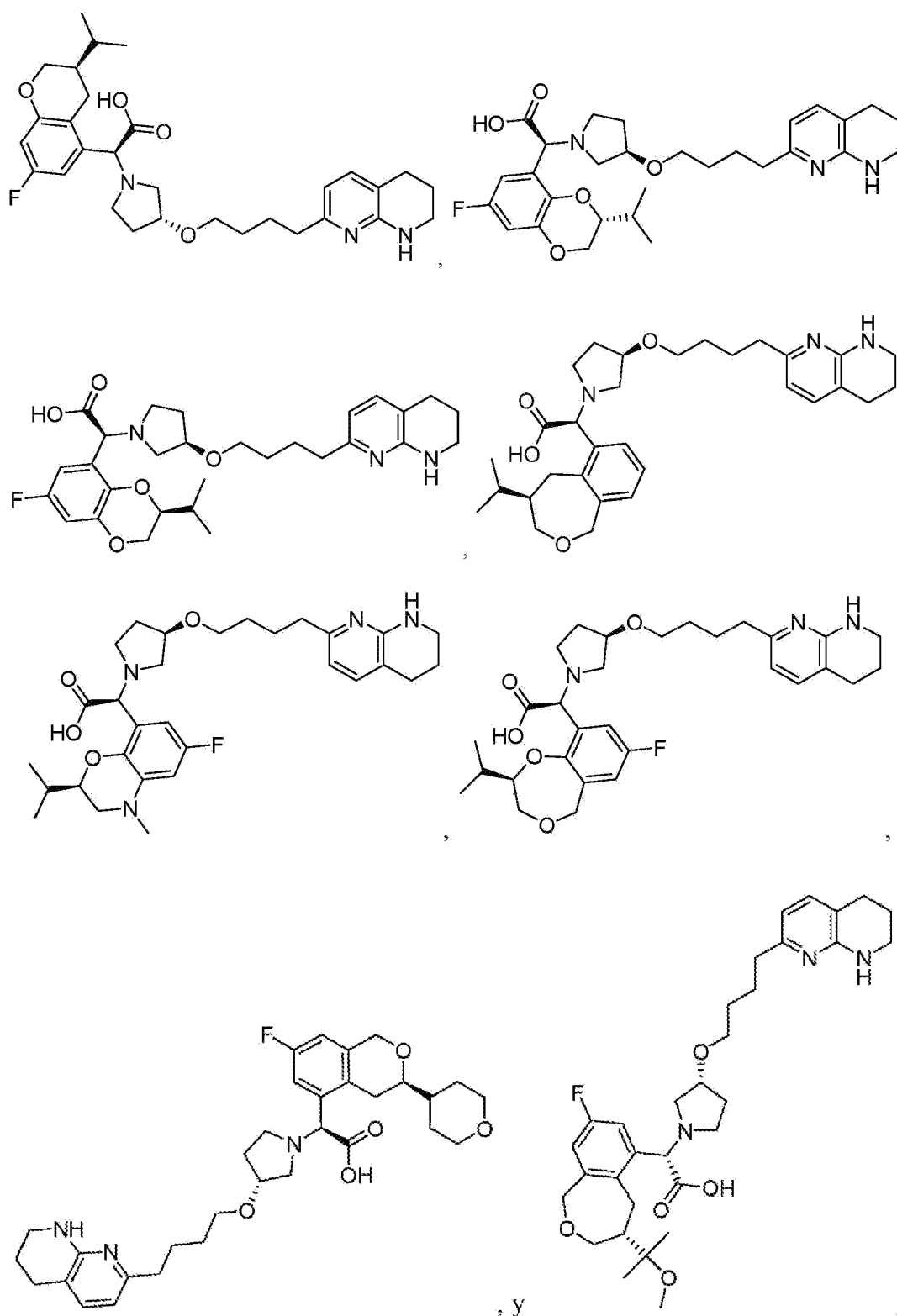
60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

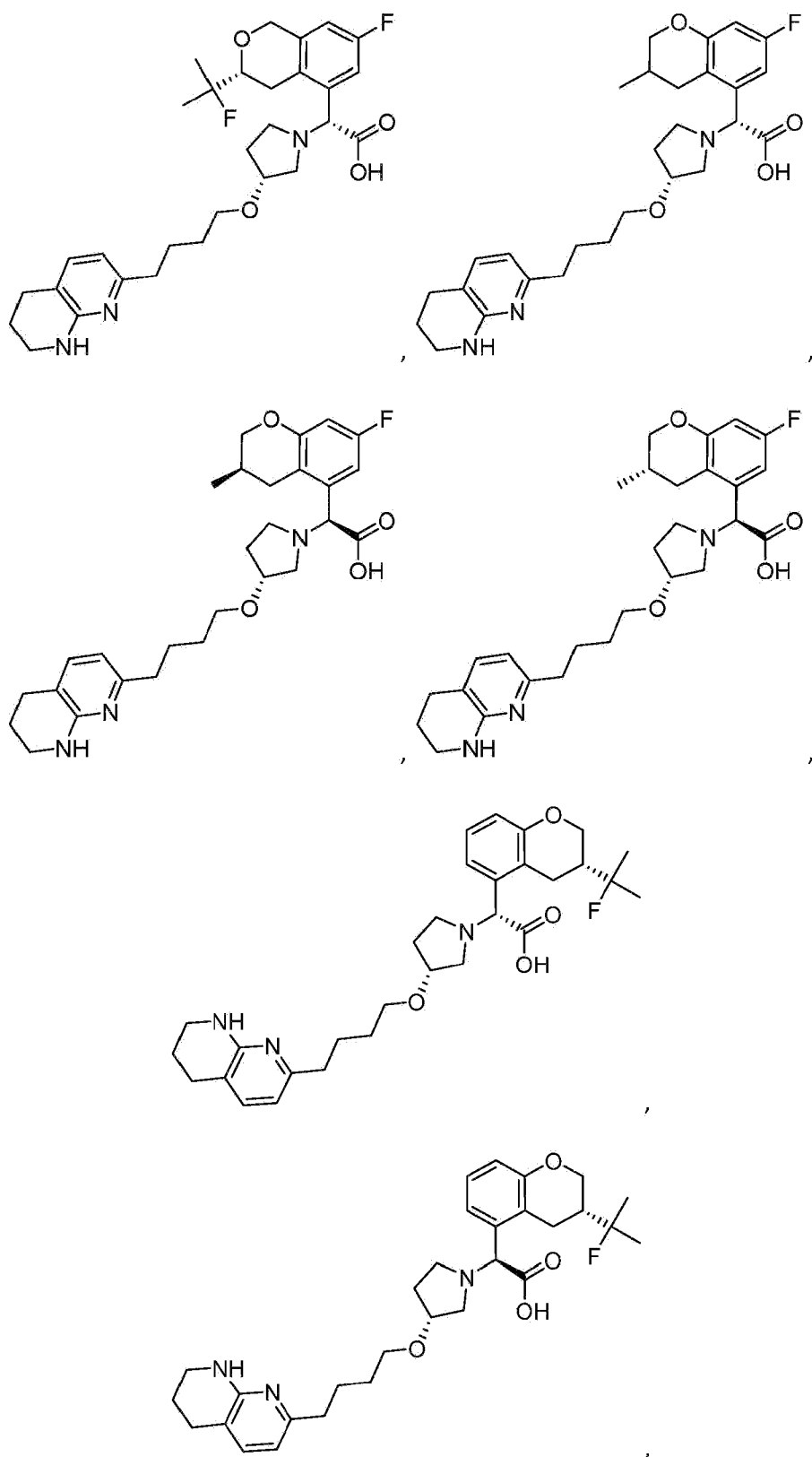
4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



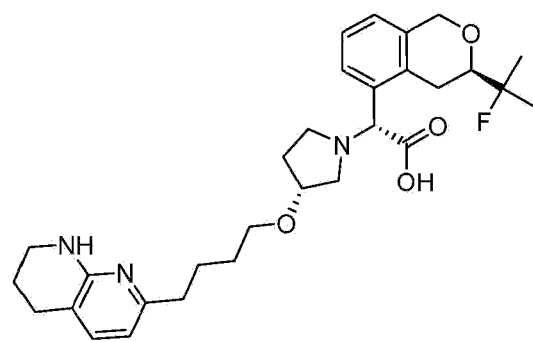
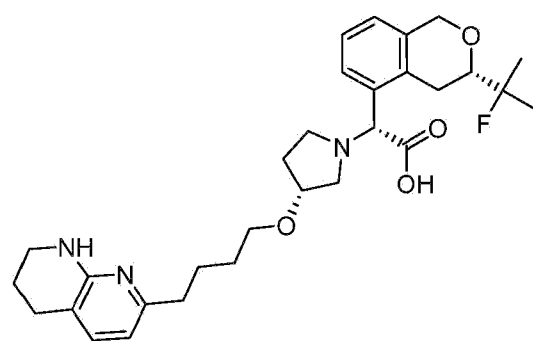
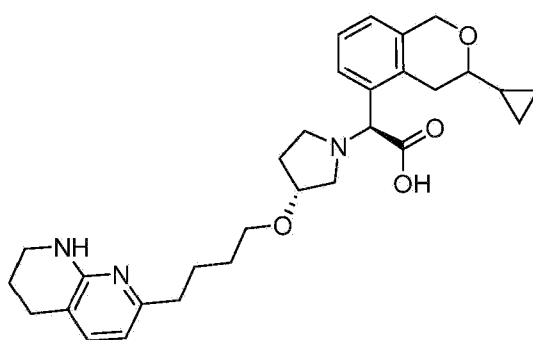
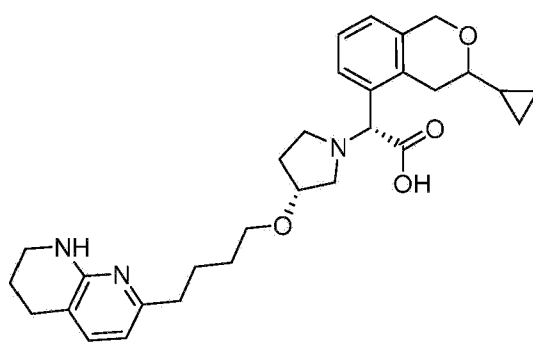
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

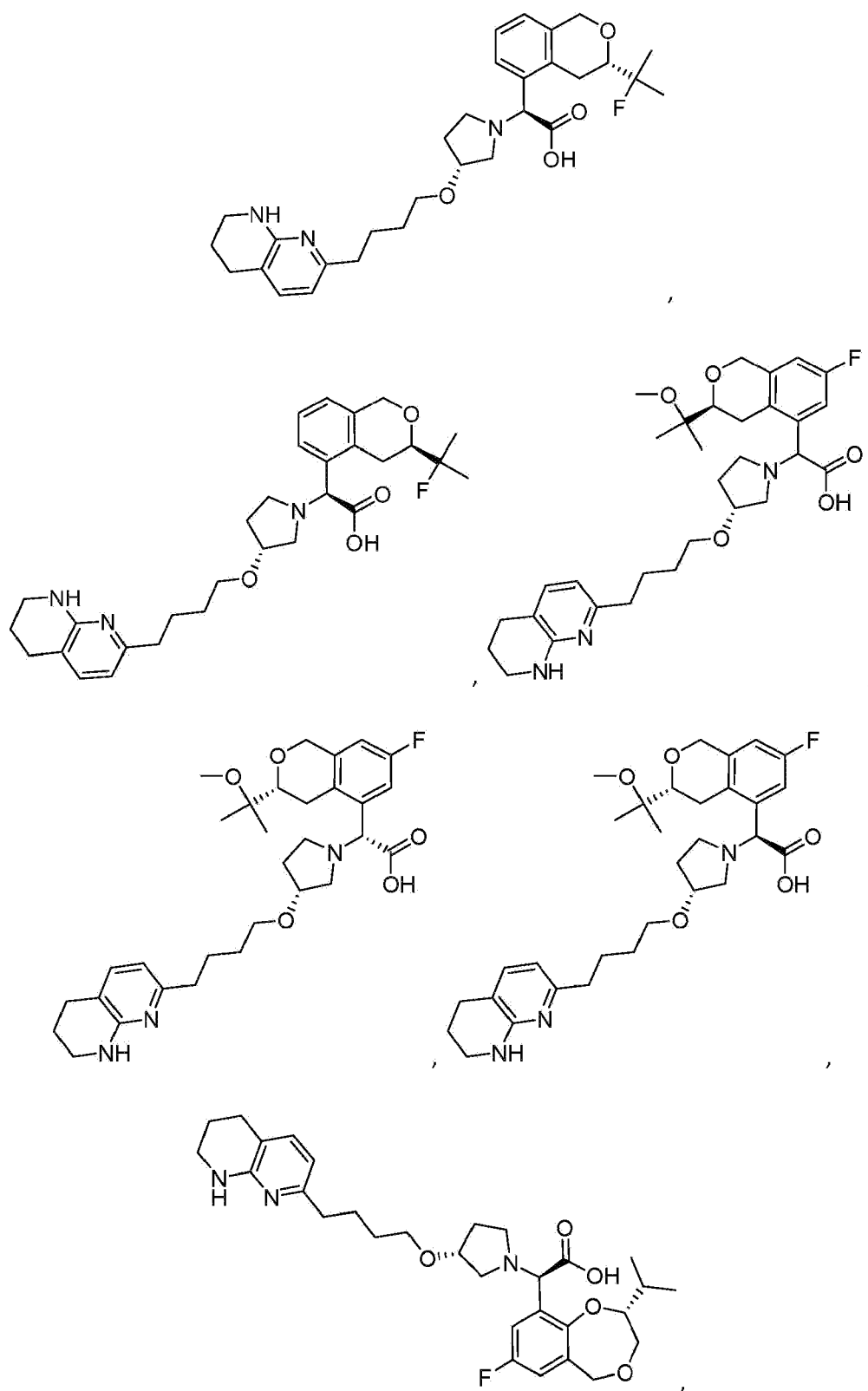
5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

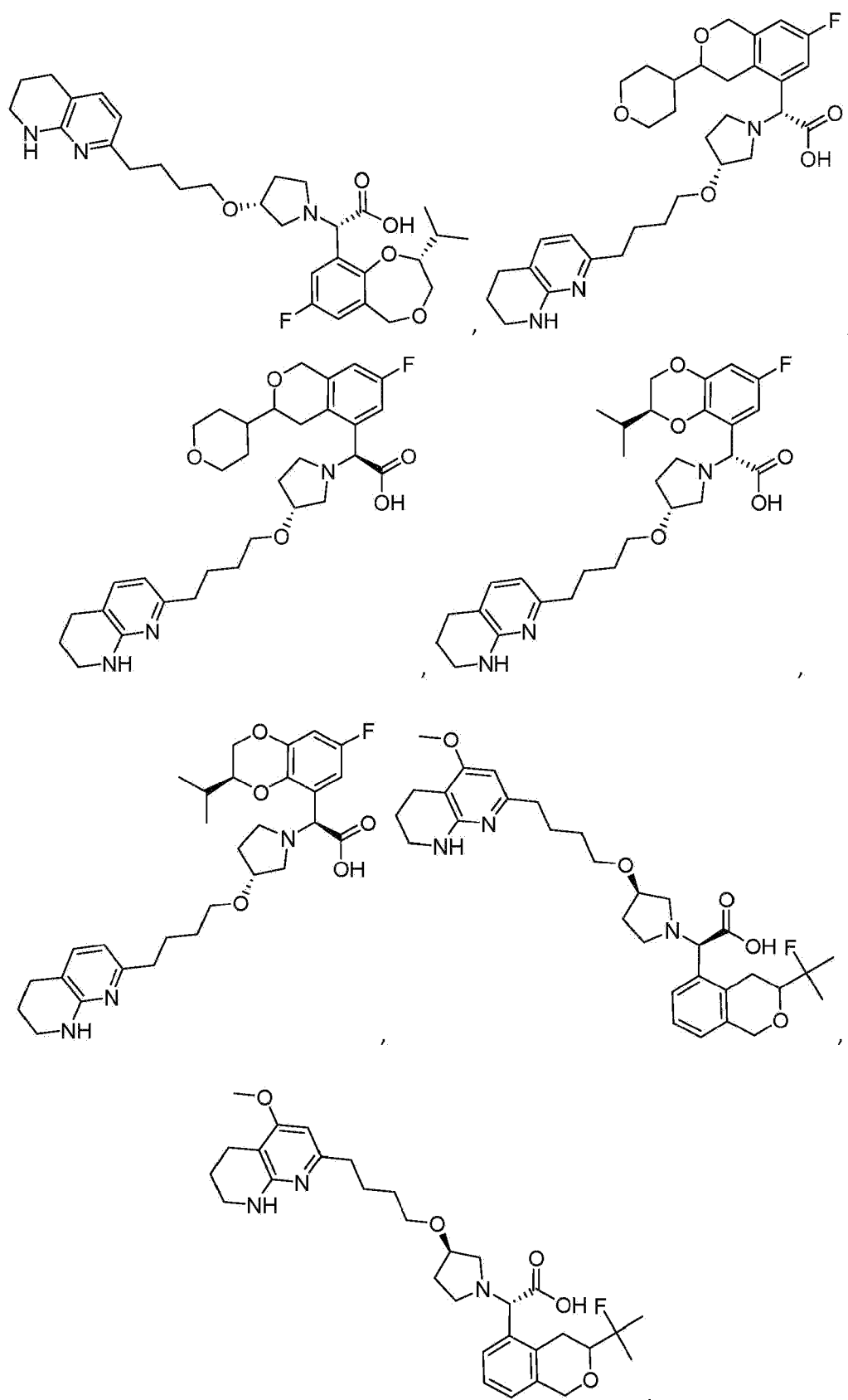


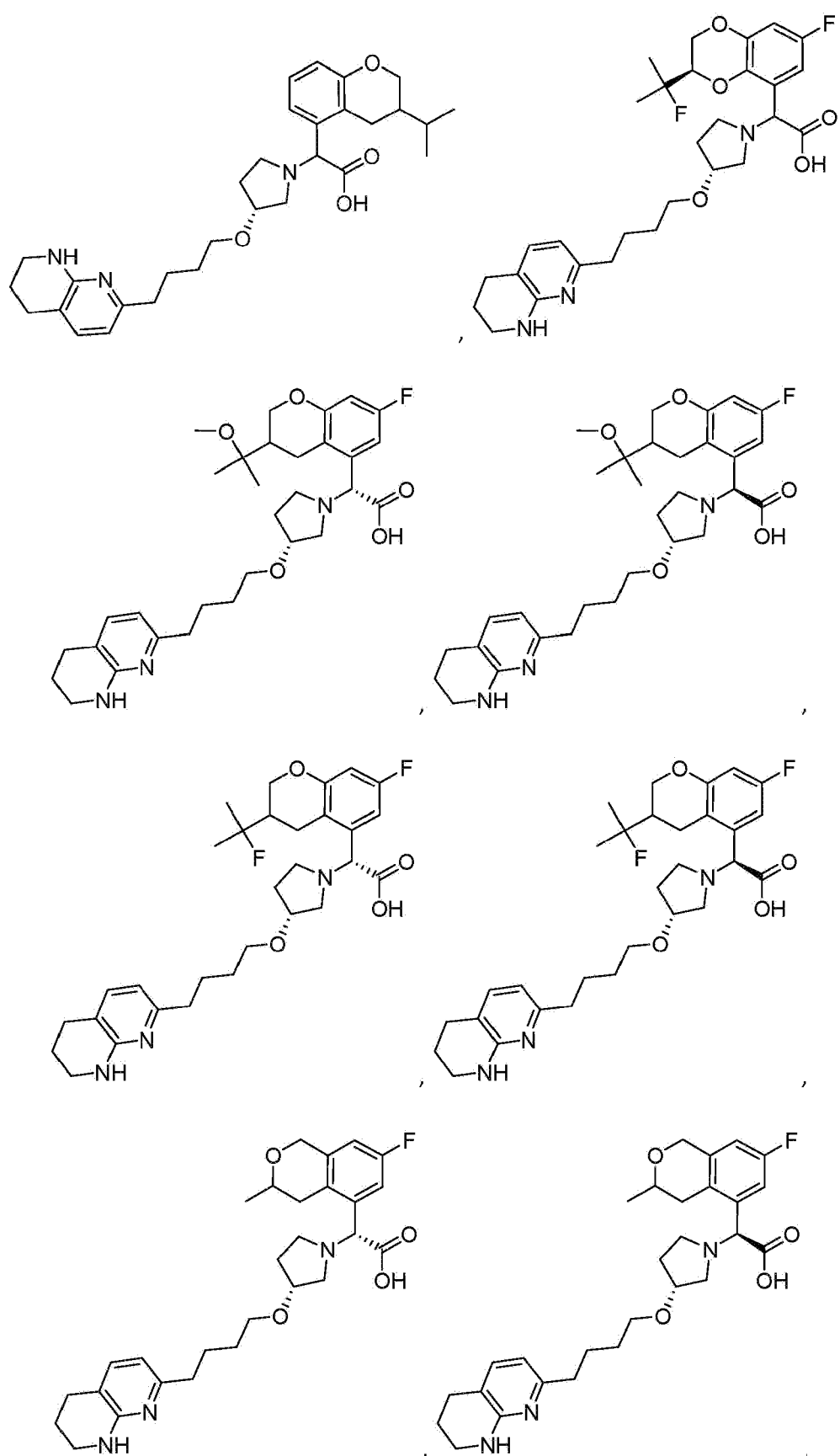


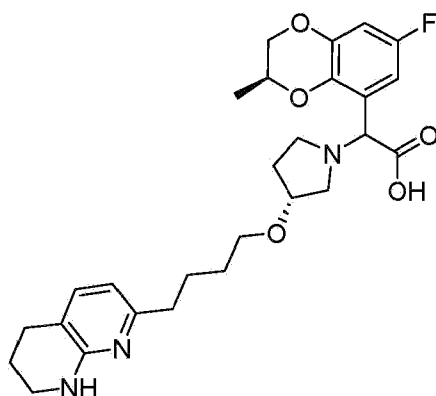






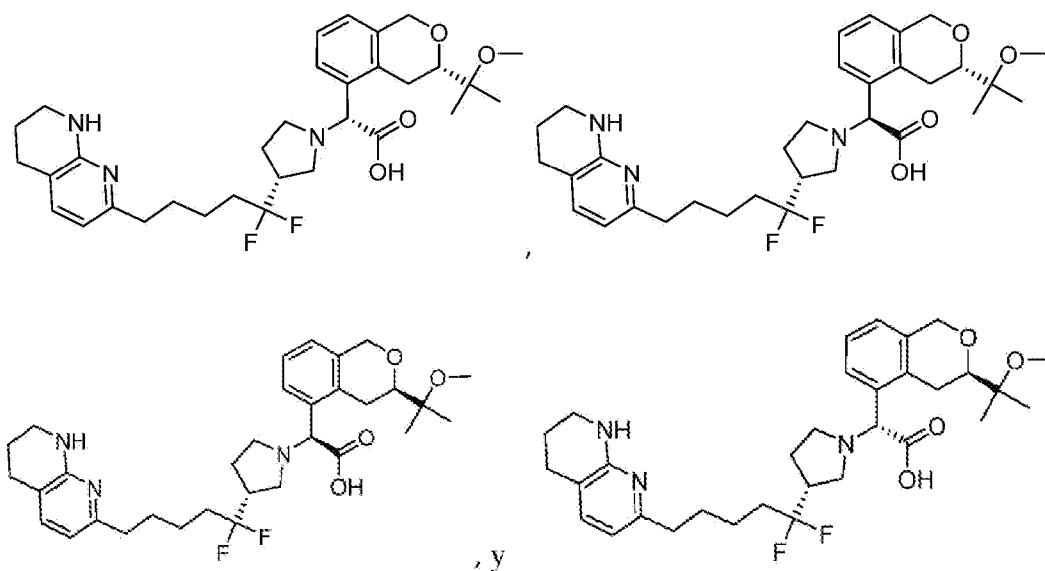






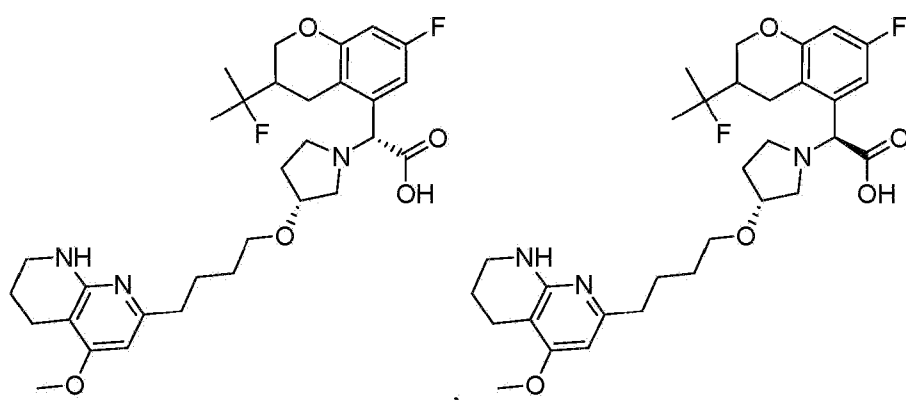
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

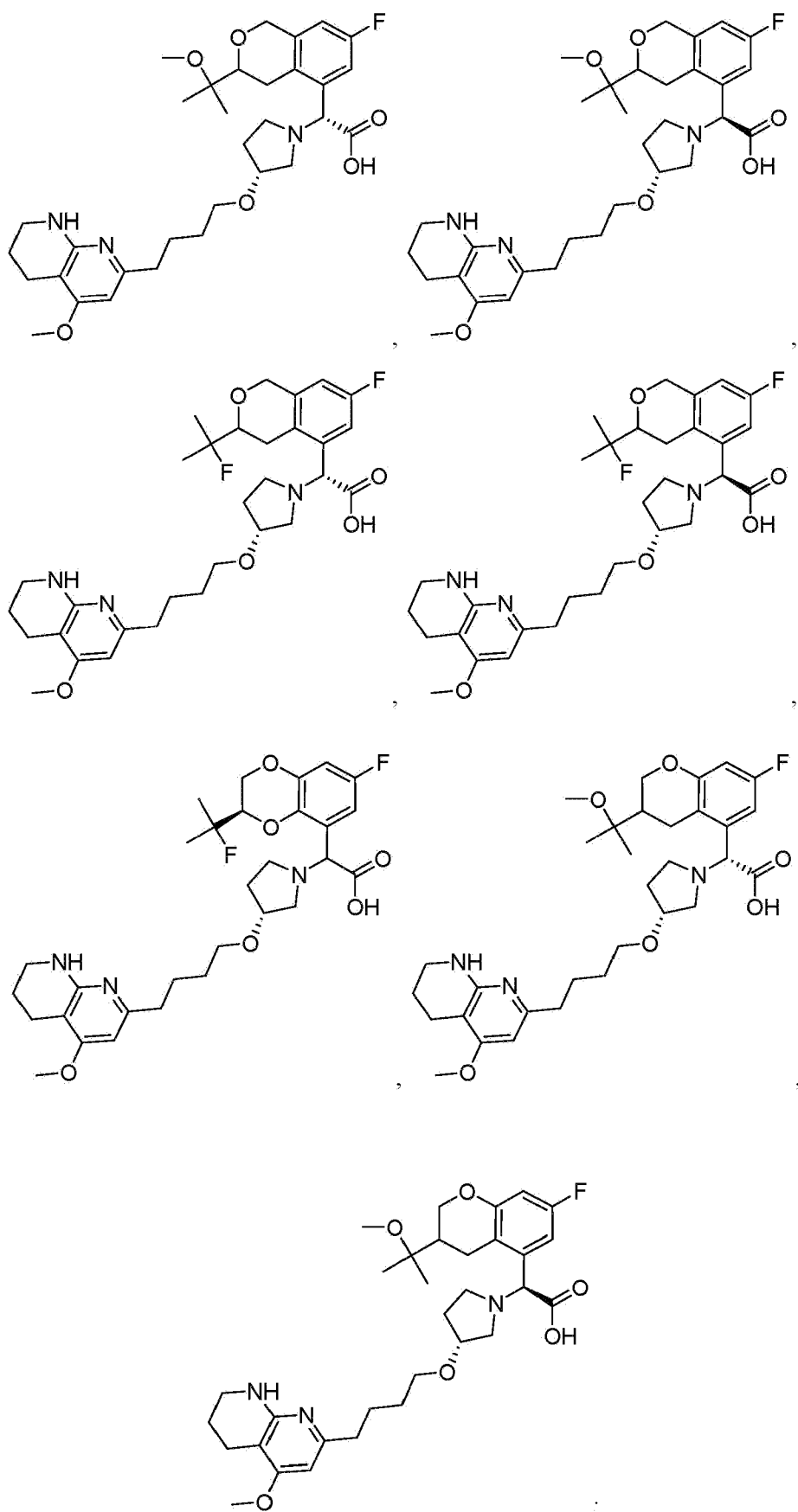
6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



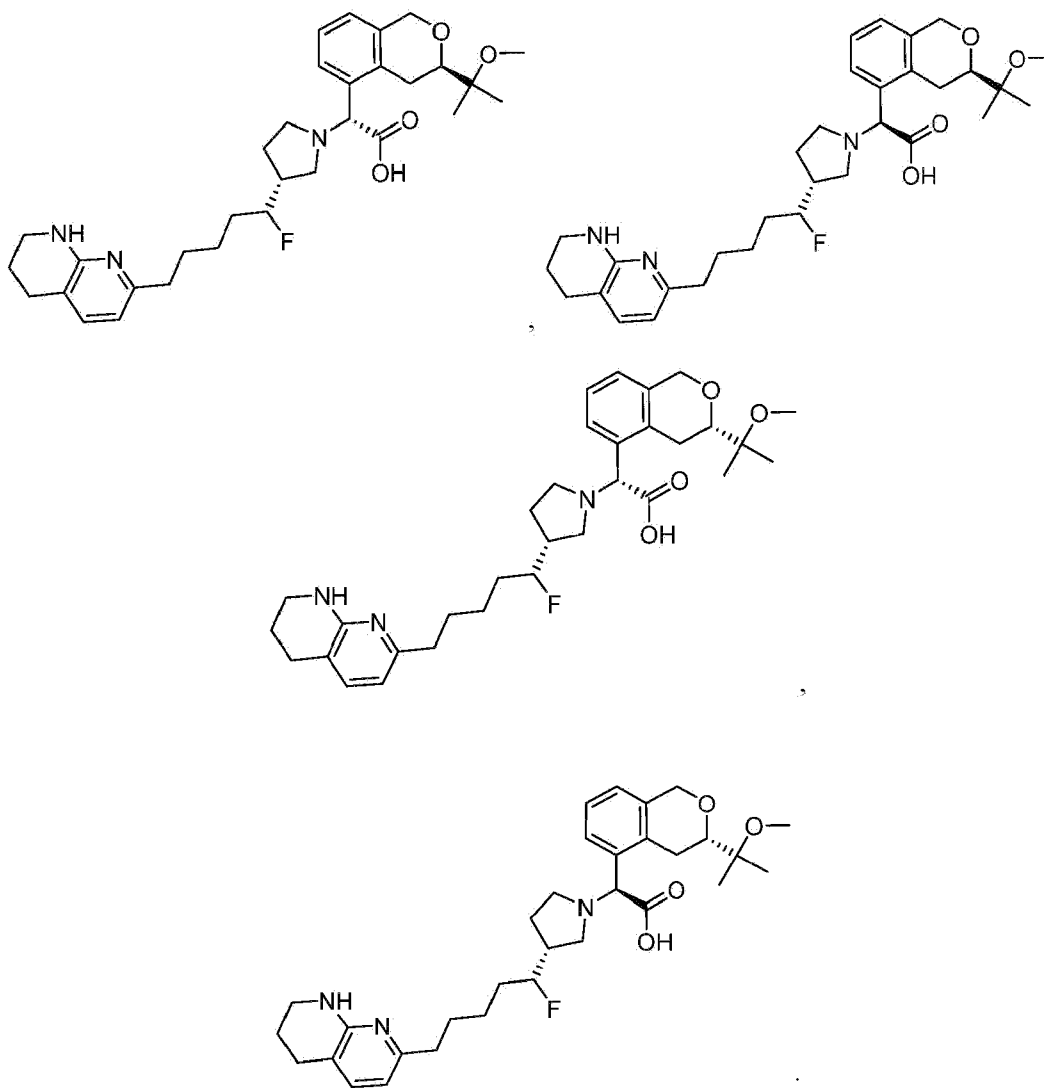


y

;

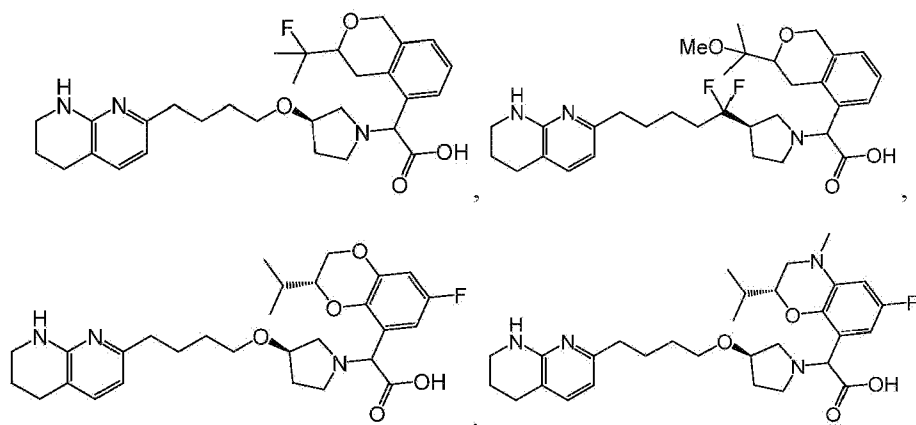
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

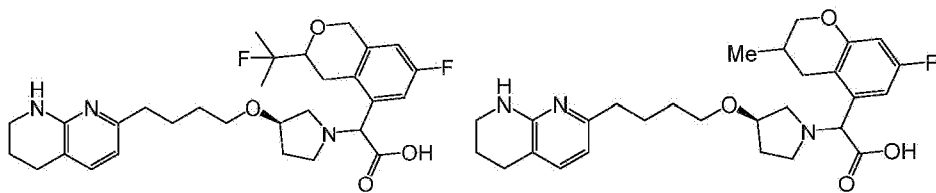


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

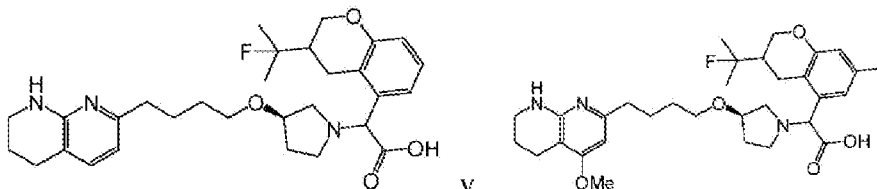
9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



5



10

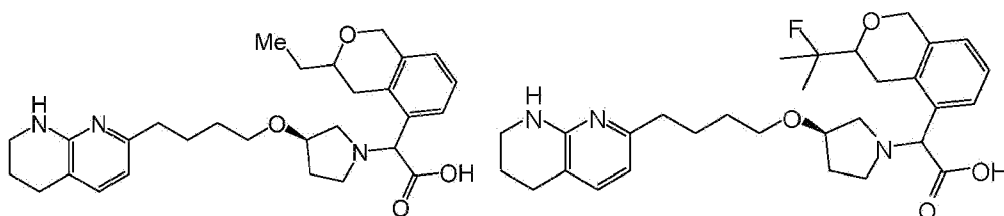


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

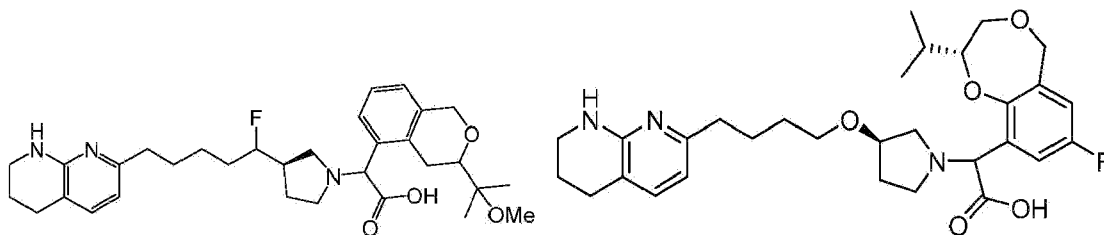
10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

20



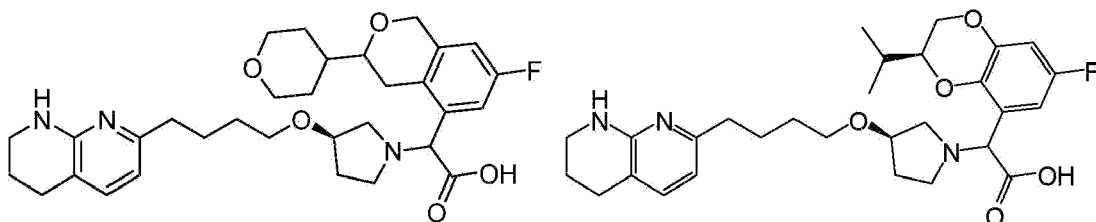
25

30



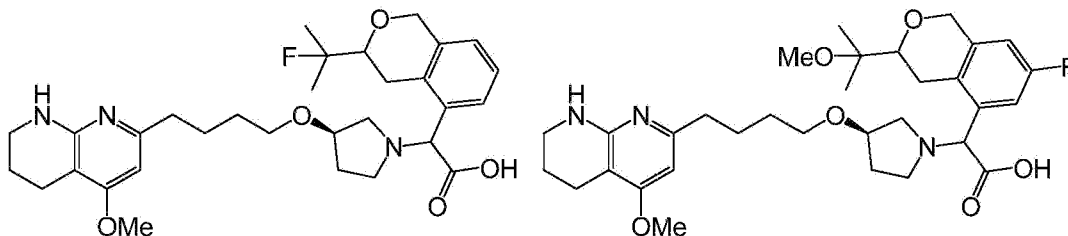
35

40



45

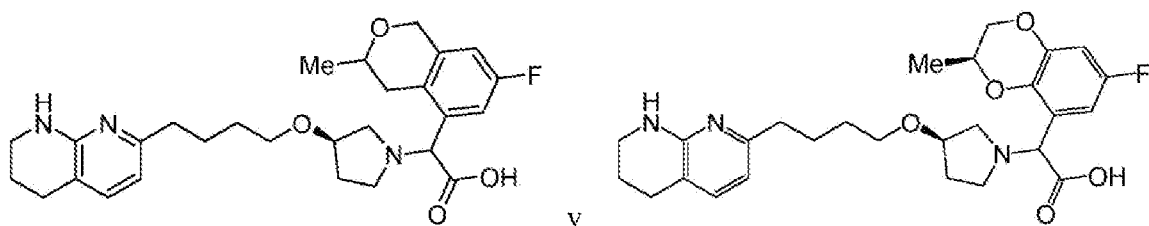
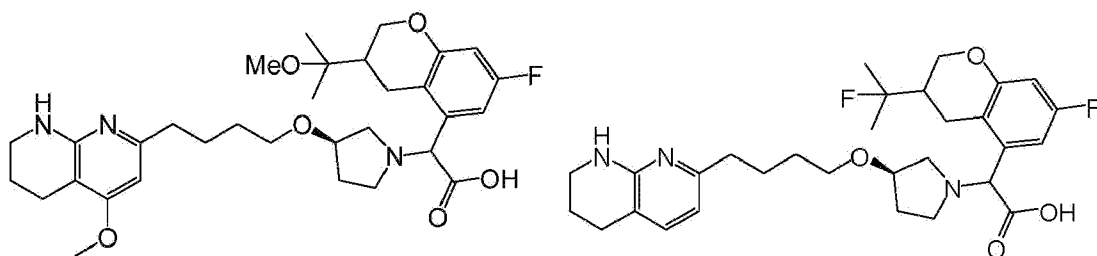
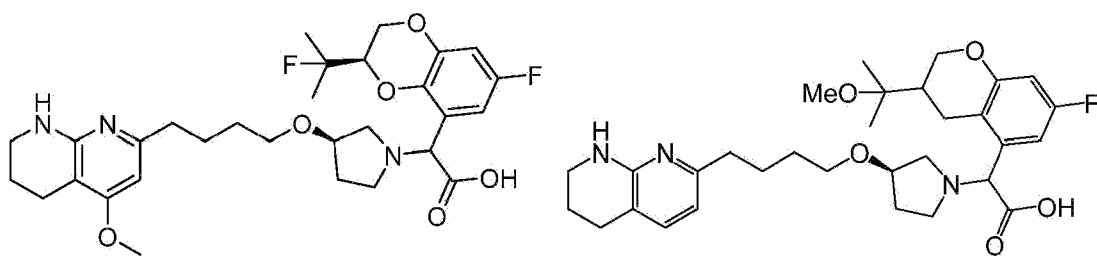
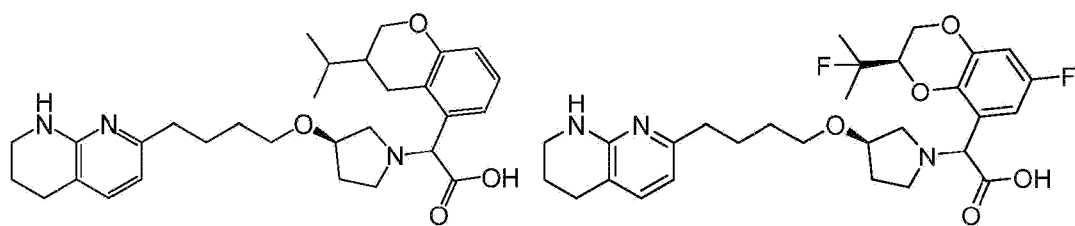
50



55

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1 $\alpha v \beta 6$ IC₅₀:A: IC₅₀ < 0.01 μ M; B: 0.01 μ M < IC₅₀ < 0.1 μ M; y C: 0.1 μ M < IC₅₀ < 1 μ M.

Compuesto	$\alpha v \beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha v \beta 6$ IC ₅₀	Compuesto	$\alpha v \beta 6$ IC ₅₀
1-E1	B	10-A-E2	A	19-E1	A
1-E2	A	10-B-E1	A	19-E2	C
2-E1	B	10-B-E2	B	20-E1	A
2-E2	B	11-E1	A	20-E2	C
3-E1	C	11-E2	B	21-E1	B
3-E2	A	12-E1	A	21-E2	A
4-E1	A	12-E2	B	22	A
4-E2	B	13-E2	B	23-E1	B
5-A-E1	C	14-B-E1	A	23-E2	A
5-A-E2	A	14-B-E2	A	24	A
5-B-E1	C	15-E1	B	25	A
5-B-E2	A	15-E2	C	26-E1	B
6-E1	A	15-E3	A	26-E2	A
6-E2	C	16-A-E1	C	27-E1	A
7-E1	A	16-A-E2	A	27-E2	A
7-E2	C	16-B-E1	A	28-E1	A
8-E1	B	16-B-E2	B	28-E2	B
8-E2	A	17-E1	C	29-E1	A
9-E2	A	17-E2	A	29-E2	B
9-E3	A	18-E1	B	30	A
10-A-E1	C	18-E2	A		

Figura 2MDCK-MDR1 con PGP inh (A->B) [10^6 cm/s]

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

Compuesto	MDCK-MDR1 con PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1 con PGP inh (A-B)	Compuesto	MDCK-MDR1 con PGP inh (A-B)
1-E1	NT	10-A-E2	C	19-E1	C
1-E2	C	10-B-E1	D	19-E2	NT
2-E1	E	10-B-E2	NT	20-E1	E
2-E2	NT	11-E1	A	20-E2	NT
3-E1	NT	11-E2	NT	21-E1	NT
3-E2	E	12-E1	E	21-E2	C
4-E1	D	12-E2	NT	22	B
4-E2	NT	13-E2	D	23-E1	NT
5-A-E1	NT	14-B-E1	E	23-E2	B
5-A-E2	D	14-B-E2	NT	24	NT
5-B-E1	NT	15-E1	NT	25	E
5-B-E2	E	15-E2	NT	26-E1	C
6-E1	D	15-E3	D	26-E2	C
6-E2	NT	16-A-E1	NT	27-E1	NT
7-E1	E	16-A-E2	NT	27-E2	B
7-E2	NT	16-B-E1	D	28-E1	B
8-E1	NT	16-B-E2	NT	28-E2	NT
8-E2	A	17-E1	NT	29-E1	D
9-E2	A	17-E2	E	29-E2	NT
9-E3	A	18-E1	NT	30	E
10-A-E1	NT	18-E2	B		