

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 393**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2013** **E 13730322 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 2841434**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de derivados de naftiridina**

30 Prioridad:

27.04.2012 EP 12002989

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

10.05.2016

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

ABELE, STEFAN;
MEIER, HANS;
SCHMIDT, GUNTHER y
STEINER, HEINZ

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

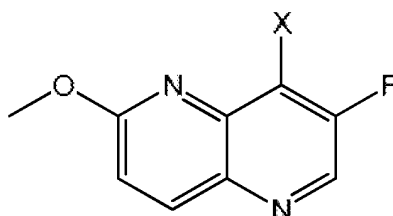
ES 2 569 393 T3

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

Procedimiento de fabricación de derivados de naftiridina

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para fabricar ciertos derivados conocidos de naftiridina que son intermedios útiles en la preparación de compuestos antibióticos, a saber, los compuestos correspondientes a la fórmula I-3

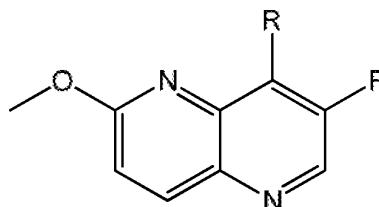


I-3

en la que X es Br o Cl.

- 10 El compuesto de la fórmula I-3 en la que X es Br (en adelante denominado "compuesto de la fórmula I-3a") se ha divulgado en el documento WO 2004/058144 (Ejemplo 53, intermedio 53 (g)). Este compuesto puede utilizarse de forma notable en la preparación de compuestos antibióticos tales como los divulgados en los documentos WO 2004/058144, WO 2006/81178, WO 2006/81179, WO 2006/81182, WO 2006/81264, WO 2006/81289 o T. J. Miles et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2011), **21**, 7489–7495. El compuesto de la fórmula I-3 en la que X es Cl (en adelante denominado "compuesto de la fórmula I-3b") se conoce también como intermedio sintético en la preparación de
- 15 compuestos antibióticos (véase el documento WO 2006/125974, preparación del intermedio 47).

El compuesto de la fórmula I-3 puede utilizarse para obtener intermedios adicionales útiles en la preparación de compuestos antibióticos, tal como el compuesto de la fórmula I-4.



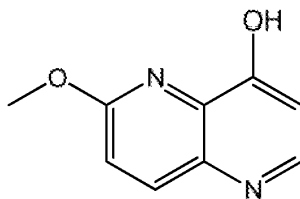
I-4

en la que R es H o metilo (véase el documento WO 2008/009700 o el documento WO 2010/067332).

- 20 Sin embargo, los procedimientos conocidos para preparar el compuesto de la fórmula I-3 no son los más apropiados para la fabricación a gran escala, debido principalmente a las rutas sintéticas que suponen muchas etapas, y/o el uso de reactivos o condiciones de reacción costosos y/o rendimientos moderados (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/058144 o T. J. Miles et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2011), **21**, 7489–7495).

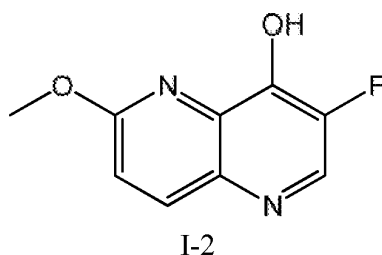
- 25 El documento WO0201/081874 divulga procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I-2 y de fórmula I-3.

Se ha hallado una ruta de fabricación inesperadamente corta, eficaz y selectiva para obtener el compuesto de fórmula I-3, que depende de la conversión directa y selectiva del compuesto de la fórmula I-I



I-1

en un compuesto de la fórmula I-2



utilizando gas flúor (F_2). El compuesto de la fórmula I-2 puede convertirse después en el compuesto deseado de la fórmula I-3 utilizando procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

La orto-fluoración de 4-hidroxipiridinas con gas flúor elemental (F_2) no se ha descrito con anterioridad.

5 Se han divulgado diversos procedimientos para la orto-fluoración electrófila de derivados de fenol. Estos procedimientos se basan, por ejemplo, en:

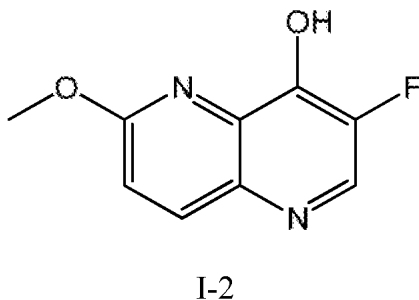
- el uso de fluoroxisulfato de cesio (S. Stavber y M. Zupan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1981), 4, 148);
- el uso de triflato de *N*-fluorotrimetilpiridinio (T. Umemoto et al., *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 44654468);
- el uso de trifluorometanosulfonato de 1-fluoro-3,5-dicloropiridinio (T. Umemoto et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 8563–8575); o
- el uso de gas flúor elemental (S. Misaki, *J. Fluorine Chemistry* (1981), 17, 159–172; o S. Misaki, *J. Fluorine Chemistry* (1982), 21, 191–199; R. Chirakal et al., *J. Fluorine Chemistry* (1987), 37, 267–278).

También se ha probado el uso de gas flúor elemental para realizar la fluoración de derivados de piridina o quinolina, pero es ampliamente conocido que conduce a mezclas de regioisómeros (M. Van der Puy, *Tetrahedron Lett.* (1987), 28, 255258; R.D. Chambers et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1999), 803–810; R.D. Chambers et al., *J. Fluorine Chemistry* (2002), 117, 99–101).

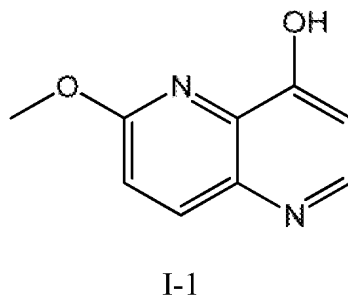
No obstante, inesperadamente se ha descubierto que hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-1 con gas flúor en condiciones particulares conduce selectivamente al compuesto de la fórmula I-2 con un excelente rendimiento, mientras que la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con gas flúor no funciona cuando se emplean las condiciones descritas en la técnica anterior para ciertos derivados de quinolina por R.D. Chambers et al. in *J. Fluorine Chemistry* (2002), 117, 99–101 (reacción con flúor en ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de 0 a 5 °C). Este hallazgo inesperado abre una ruta fácil de preparación para obtener el compuesto útil de la fórmula I-3.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

1) Primeramente, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar el compuesto de la fórmula I-2

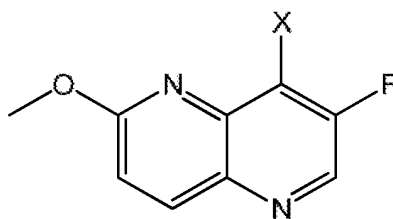


comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula I-1



con gas flúor en presencia de ácido sulfúrico a una temperatura de 20 a 100 °C.

- 2) Preferentemente, la reacción del procedimiento de la realización 1) se realizará a una temperatura de 40 a 95 °C.
- 3) Más preferentemente, la reacción del procedimiento de la realización 1) se realizará a una temperatura de 65 a 90 °C (y en particular a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 5 4) Preferentemente, la reacción del procedimiento de las realizaciones 1) a 3) se realizará en ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 60 % en peso.
- 5) Más preferentemente, la reacción del procedimiento de las realizaciones 1) a 3) se realizará en ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 95 % en peso (y notablemente una concentración de al menos 98 % en peso).
- 10 6) De acuerdo con una variante preferida, la reacción del procedimiento de las realizaciones 1) a 5) se realizará utilizando flúor que ha pasado a través de un filtro sinterizado.
- 7) Preferentemente, el filtro sinterizado utilizado en el procedimiento de acuerdo con la realización 6) tendrá un tamaño de poro que oscila entre 5 y 50 µm.
- 15 8) Más preferentemente, el filtro sinterizado utilizado en el procedimiento de acuerdo con la realización 6) tendrá un tamaño de poro que oscila entre 10 y 25 µm (y notablemente un tamaño de poro de aproximadamente 20 µm).
- 9) Preferentemente, el gas flúor utilizado en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 8) se proporcionará en forma de una mezcla gaseosa de flúor con un gas inerte o una mezcla de gas inerte.
- 20 10) Más preferentemente, el gas flúor utilizado en el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 8) se proporcionará en la forma de una mezcla gaseosa de gas flúor con nitrógeno.
- 11) Preferentemente, la concentración de gas flúor en la mezcla gaseosa de gas flúor con un gas inerte o una mezcla de gas inerte utilizada en el procedimiento de acuerdo con la realización 9) o 10) oscilará entre 0,5 y 50 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa (y en particular entre 1 y 20 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa).
- 25 12) Más preferentemente, la concentración de gas flúor en la mezcla gaseosa de gas flúor con un gas inerte o una mezcla de gas inerte utilizada en el procedimiento de acuerdo con la realización 9) o 10) oscilará entre 5 y 15 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa (y notablemente consistirá en aproximadamente 10 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa).
- 30 13) En una subrealización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), el gas flúor utilizado en el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 1) a 8) se proporcionará en la forma de una mezcla gaseosa de gas flúor con nitrógeno, por lo cual la concentración de gas flúor en dicha mezcla gaseosa oscilará entre 5 y 15 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa (y notablemente consistirá en aproximadamente 10 % en volumen comparado con el volumen total de la mezcla gaseosa).
- 35 14) Además, la reacción del procedimiento de las realizaciones 1) a 13) preferentemente se realizará en ácido sulfúrico con una concentración del compuesto de la fórmula I-2 que varía de 0,01 a 3 moles del compuesto de la fórmula I-2 por litro de ácido sulfúrico, y notablemente de 0,01 a 1 mol del compuesto de la fórmula I-2 por litro de ácido sulfúrico.
- 40 15) En particular, la reacción del procedimiento de la realización 14) se realizará utilizando una concentración del compuesto de la fórmula I-2 que varía de 0,2 a 1 mol de la fórmula I-2 por litro de ácido sulfúrico (especialmente utilizando una concentración de aproximadamente 0,6 moles del compuesto de la fórmula I-2 por litro de ácido sulfúrico).
- 16) La invención asimismo se referirá adicionalmente al uso de un procedimiento de acuerdo con las realizaciones 1) a 15) en un procedimiento para fabricar el compuesto de la fórmula I-3.



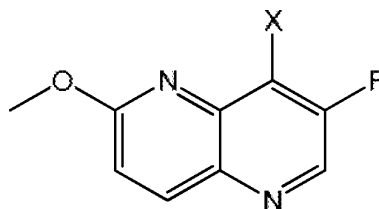
I-3

en la que X es Br o Cl.

17) De acuerdo con una variante de la realización 16), X será Br.

18) De acuerdo con la otra variante de la realización 16), X será Cl.

5 19) La invención se referirá adicionalmente a un procedimiento para fabricar el compuesto de la fórmula I-3



I-3

en la que X es Br o Cl, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

a) realizar el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 1 a 15); y

10 b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la etapa a) con tribromofosfina en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes apolares apróticos, o hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la etapa a) con tricloruro de fosforilo opcionalmente en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes apolares apróticos, obteniendo de este modo el compuesto de la fórmula I-3.

15 20) Preferentemente, el procedimiento de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 19) se realizará a una temperatura entre 65 °C y 90 °C utilizando ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 95 % en peso.

21) Más preferentemente, el procedimiento de la etapa a) del procedimiento de acuerdo con la realización 19) se realizará a una temperatura de aproximadamente 80 °C utilizando ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 98 % en peso.

20 22) De acuerdo con una variante de las realizaciones 19) a 21), el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la etapa a) se hará reaccionar con tribromofosfina y se obtendrá el compuesto de la fórmula I-3a.

23) Preferentemente, el disolvente o una mezcla de disolventes de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la realización 22) comprenderán (y notablemente consistirán en) DMF, dimetilacetamida, NMP, tolueno, DCM o una mezcla de dos o más de los últimos; en particular, el disolvente o una mezcla de solventes de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la realización 22 comprenderá (y notablemente consistirá en) DMF.

25 24) Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la realización 22) o 23) será tal que la reacción de la etapa b) se realiza a una temperatura entre 50 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción (y en particular a una temperatura entre 65 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción).

30 25) La etapa b) del procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 22) a 24) se realizará preferentemente utilizando entre 1 y 1,2 equivalentes de tribromofosfina por equivalente del compuesto de la fórmula I-2, y notablemente utilizando entre 1,05 y 1,15 equivalentes de tribromofosfina por equivalente del compuesto de la fórmula I-2.

26) Preferentemente, la reacción de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 22) a 25) se realizará en un disolvente o una mezcla de disolventes que tiene un punto de ebullición de al menos 80 °C (y preferentemente un punto de ebullición de al menos 100 °C).

35 27) De acuerdo con la otra variante de las realizaciones 19) a 21), el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la

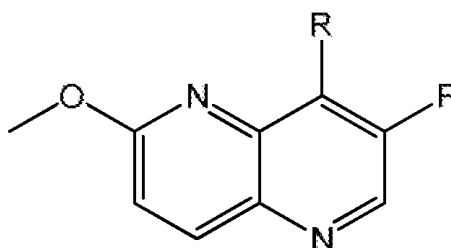
etapa a) se hará reaccionar con tricloruro de fosforilo y se obtendrá el compuesto de la fórmula I-3b.

28) Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la realización 27) será tal que la reacción de su etapa b) se realiza a una temperatura entre 0 y 30 °C (y en particular a una temperatura entre 4 °C y 28 °C).

5 29) La etapa b) del procedimiento de acuerdo con la realización 27) o 28) se realizará preferentemente utilizando entre 1,5 y 2,5 equivalentes de tricloruro de fosforilo por equivalente del compuesto de la fórmula I-2, y notablemente utilizando entre 1,8 y 2,2 equivalentes de tricloruro de fosforilo por equivalente del compuesto de la fórmula I-2.

10 30) Preferentemente, el disolvente o una mezcla de disolventes de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 27) a 29), cuando están presentes, comprenderán (y notablemente consistirán en) DMF, dimetilacetamida, NMP, tolueno, DCM o una mezcla de dos o más de los últimos; en particular, el disolvente o una mezcla de disolventes de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 27) a 29), cuando están presentes, comprenderán (y notablemente consistirán en) DMF.

31) Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un procedimiento de acuerdo con las realizaciones 1) a 15) en un procedimiento para fabricar el compuesto de la fórmula I-4



I-4

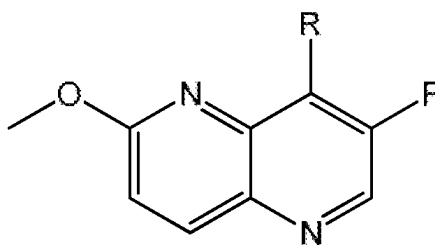
en la que R es H o metilo.

20 La preparación del compuesto de la fórmula I-4 a partir del compuesto de la fórmula I-2 se puede realizar de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, el procedimiento de acuerdo con la realización 27) puede utilizarse para obtener el compuesto de la fórmula I-3b; el último se puede convertir luego en el compuesto de la fórmula I-4 en la que R es H (véase, por ejemplo, el documento WO 2008/009700) o en el compuesto de la fórmula I-4 en la que R es metilo (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/067332).

32) De acuerdo con una variante de la realización 31), R será H.

25 33) De acuerdo con la otra variante de la realización 31), R será metilo.

34) Aún una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 27) a 30) en un procedimiento para fabricar el compuesto de la fórmula I-4



I-4

en la que R es H o metilo.

30 35) De acuerdo con una variante de la realización 34), R será H.

36) De acuerdo con las otras variantes de la realización 34), R será metilo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere notablemente a procedimientos de fabricación y a usos como se han

definido en una de las realizaciones 1), 16), 19), 31) y 34) o a estos procedimientos de fabricación y a usos adicionales limitados bajo la consideración de sus respectivas dependencias por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 15), 17), 18), 20) a 30), 32), 33), 35) y 36). En particular, sobre la base de las dependencias de las diferentes realizaciones como se han divulgado anteriormente en el presente documento, las siguientes realizaciones de procedimientos de fabricación y usos son así posibles y previstas y se divulgan específicamente en el presente documento en forma individualizada:

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 30
 - 35
 - 40
 - 45
 - 50
 - 55
 - 60
 - 65
- 1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+4+1, 8+6+4+2+1, 8+6+4+3+1, 8+6+5+1, 8+6+5+2+1, 8+6+5+3+1, 9+1, 9+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+4+1, 9+6+4+2+1, 9+6+4+3+1, 9+6+5+1, 9+6+5+2+1, 9+6+5+3+1, 10+1, 10+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+6+4+2+1, 10+6+4+3+1, 10+6+5+1, 10+6+5+2+1, 10+6+5+3+1, 11+9+1, 11+9+3+1, 11+9+5+1, 11+9+5+2+1, 11+9+5+3+1, 11+9+6+1, 11+9+6+2+1, 11+9+6+3+1, 11+9+6+4+1, 11+9+6+4+2+1, 11+9+6+4+3+1, 11+9+6+5+1, 11+9+6+5+2+1, 11+9+6+5+3+1, 11+10+1, 11+10+3+1, 11+10+5+1, 11+10+5+2+1, 11+10+5+3+1, 11+10+6+1, 11+10+6+2+1, 11+10+6+3+1, 11+10+6+4+1, 11+10+6+4+2+1, 11+10+6+4+3+1, 11+10+6+5+1, 11+10+6+5+2+1, 11+10+6+5+3+1, 12+9+1, 12+9+3+1, 12+9+5+1, 12+9+5+2+1, 12+9+5+3+1, 12+9+6+1, 12+9+6+2+1, 12+9+6+3+1, 12+9+6+4+1, 12+9+6+4+2+1, 12+9+6+4+3+1, 12+9+6+5+1, 12+9+6+5+2+1, 12+9+6+5+3+1, 12+10+1, 12+10+3+1, 12+10+5+1, 12+10+5+2+1, 12+10+5+3+1, 12+10+6+1, 12+10+6+2+1, 12+10+6+3+1, 12+10+6+4+1, 12+10+6+4+2+1, 12+10+6+4+3+1, 12+10+6+5+1, 12+10+6+5+2+1, 12+10+6+5+3+1, 13+1, 13+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+4+1, 13+6+4+2+1, 13+6+4+3+1, 13+6+5+1, 13+6+5+2+1, 13+6+5+3+1, 14+1, 14+3+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+5+3+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+4+1, 14+6+4+2+1, 14+6+4+3+1, 14+6+5+1, 14+6+5+2+1, 14+6+5+3+1, 15+14+1, 15+14+3+1, 15+14+5+1, 15+14+5+2+1, 15+14+5+3+1, 15+14+6+1, 15+14+6+2+1, 15+14+6+3+1, 15+14+6+4+1, 15+14+6+4+2+1, 15+14+6+4+3+1, 15+14+6+5+1, 15+14+6+5+2+1, 15+14+6+5+3+1, 16+1, 16+3+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+6+3+1, 16+6+4+1, 16+6+4+2+1, 16+6+4+3+1, 16+6+5+1, 16+6+5+2+1, 16+6+5+3+1, 17+16+1, 17+16+3+1, 17+16+5+1, 17+16+5+2+1, 17+16+5+3+1, 17+16+6+1, 17+16+6+2+1, 17+16+6+3+1, 17+16+6+4+1, 17+16+6+4+2+1, 17+16+6+4+3+1, 17+16+6+5+1, 17+16+6+5+2+1, 17+16+6+5+3+1, 18+16+1, 18+16+3+1, 18+16+5+1, 18+16+5+2+1, 18+16+5+3+1, 18+16+6+1, 18+16+6+2+1, 18+16+6+3+1, 18+16+6+4+1, 18+16+6+4+2+1, 18+16+6+4+3+1, 18+16+6+5+1, 18+16+6+5+2+1, 18+16+6+5+3+1, 19+1, 19+3+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+5+3+1, 19+6+1, 19+6+2+1, 19+6+3+1, 19+6+4+1, 19+6+4+2+1, 19+6+4+3+1, 19+6+5+1, 19+6+5+2+1, 19+6+5+3+1, 20+19+1, 20+19+3+1, 20+19+5+1, 20+19+5+2+1, 20+19+5+3+1, 20+19+6+1, 20+19+6+2+1, 20+19+6+3+1, 20+19+6+4+1, 20+19+6+4+2+1, 20+19+6+4+3+1, 20+19+6+5+1, 20+19+6+5+2+1, 20+19+6+5+3+1, 21+19+1, 21+19+3+1, 21+19+5+1, 21+19+5+2+1, 21+19+5+3+1, 21+19+6+1, 21+19+6+2+1, 21+19+6+3+1, 21+19+6+4+1, 21+19+6+4+2+1, 21+19+6+4+3+1, 21+19+6+5+1, 21+19+6+5+2+1, 21+19+6+5+3+1, 22+19+1, 22+19+3+1, 22+19+5+1, 22+19+5+2+1, 22+19+5+3+1, 22+19+6+1, 22+19+6+2+1, 22+19+6+3+1, 22+19+6+4+1, 22+19+6+4+2+1, 22+19+6+4+3+1, 22+19+6+5+1, 22+19+6+5+2+1, 22+19+6+5+3+1, 22+20+19+1, 22+20+19+3+1, 22+20+19+5+1, 22+20+19+5+2+1, 22+20+19+5+3+1, 22+20+19+6+1, 22+20+19+6+2+1, 22+20+19+6+3+1, 22+20+19+6+4+1, 22+20+19+6+4+2+1, 22+20+19+6+4+3+1, 22+20+19+6+5+1, 22+20+19+6+5+2+1, 22+20+19+6+5+3+1, 23+22+19+1, 23+22+19+3+1, 23+22+19+5+1, 23+22+19+5+2+1, 23+22+19+5+3+1, 23+22+19+6+1, 23+22+19+6+2+1, 23+22+19+6+3+1, 23+22+19+6+4+1, 23+22+19+6+4+2+1, 23+22+19+6+4+3+1, 23+22+19+6+5+1, 23+22+19+6+5+2+1, 23+22+19+6+5+3+1, 23+22+20+19+1, 23+22+20+19+3+1, 23+22+20+19+5+1, 23+22+20+19+5+2+1, 23+22+20+19+5+3+1, 23+22+20+19+6+1, 23+22+20+19+6+2+1, 23+22+20+19+6+3+1, 23+22+20+19+6+4+1, 23+22+20+19+6+4+2+1, 23+22+20+19+6+4+3+1, 23+22+20+19+6+5+1, 23+22+20+19+6+5+2+1, 23+22+20+19+6+5+3+1, 23+22+21+19+1, 23+22+21+19+3+1, 23+22+21+19+5+1, 23+22+21+19+5+2+1, 23+22+21+19+5+3+1, 23+22+21+19+6+1, 23+22+21+19+6+2+1, 23+22+21+19+6+3+1, 23+22+21+19+6+4+1, 23+22+21+19+6+4+2+1, 23+22+21+19+6+4+3+1, 23+22+21+19+6+5+1, 23+22+21+19+6+5+2+1, 23+22+21+19+6+5+3+1, 24+22+19+1, 24+22+19+3+1, 24+22+19+5+1, 24+22+19+5+2+1, 24+22+19+5+3+1, 24+22+19+6+1, 24+22+19+6+2+1, 24+22+19+6+3+1, 24+22+19+6+4+1, 24+22+19+6+4+2+1, 24+22+19+6+4+3+1, 24+22+19+6+5+1, 24+22+19+6+5+2+1, 24+22+19+6+5+3+1, 24+22+20+19+1, 24+22+20+19+3+1, 24+22+20+19+5+1, 24+22+20+19+5+2+1, 24+22+20+19+5+3+1, 24+22+20+19+6+1, 24+22+20+19+6+2+1, 24+22+20+19+6+3+1, 24+22+20+19+6+4+1, 24+22+20+19+6+4+2+1, 24+22+20+19+6+4+3+1, 24+22+20+19+6+5+1, 24+22+20+19+6+5+2+1, 24+22+20+19+6+5+3+1, 24+22+21+19+1, 24+22+21+19+3+1, 24+22+21+19+5+1, 24+22+21+19+5+2+1, 24+22+21+19+5+3+1, 24+22+21+19+6+1, 24+22+21+19+6+2+1, 24+22+21+19+6+3+1, 24+22+21+19+6+4+1, 24+22+21+19+6+4+2+1, 24+22+21+19+6+4+3+1, 24+22+21+19+6+5+1, 24+22+21+19+6+5+2+1, 24+22+21+19+6+5+3+1, 24+23+22+19+1, 24+23+22+19+3+1, 24+23+22+19+5+1, 24+23+22+19+5+2+1, 24+23+22+19+5+3+1, 24+23+22+19+6+1, 24+23+22+19+6+2+1, 24+23+22+19+6+3+1, 24+23+22+19+6+4+1, 24+23+22+19+6+4+2+1, 24+23+22+19+6+4+3+1, 24+23+22+19+6+5+1, 24+23+22+19+6+5+2+1, 24+23+22+19+6+5+3+1, 24+23+22+20+19+1, 24+23+22+20+19+3+1, 24+23+22+20+19+5+1, 24+23+22+20+19+5+2+1, 24+23+22+20+19+5+3+1, 24+23+22+20+19+6+1, 24+23+22+20+19+6+2+1,

ES 2 569 393 T3

	24+23+22+20+19+6+3+1,	24+23+22+20+19+6+4+1,	24+23+22+20+19+6+4+2+1,	24+23+22+20+19+6+4+3+1,
	24+23+22+20+19+6+5+1,	24+23+22+20+19+6+5+2+1,	24+23+22+20+19+6+5+3+1,	24+23+22+21+19+1,
	24+23+22+21+19+3+1,	24+23+22+21+19+5+1,	24+23+22+21+19+5+2+1,	24+23+22+21+19+5+3+1,
5	24+23+22+21+19+6+1,	24+23+22+21+19+6+2+1,	24+23+22+21+19+6+3+1,	24+23+22+21+19+6+4+1,
	24+23+22+21+19+6+4+2+1,	24+23+22+21+19+6+4+3+1,	24+23+22+21+19+6+5+1,	24+23+22+21+19+6+5+1,
	24+23+22+21+19+6+5+2+1,	24+23+22+21+19+6+5+3+1,	25+22+19+1,	25+22+19+5+1,
	25+22+19+5+2+1,	25+22+19+5+3+1,	25+22+19+6+1,	25+22+19+6+2+1,
	25+22+19+6+2+1,	25+22+19+6+3+1,	25+22+19+6+4+1,	25+22+19+6+4+2+1,
	25+22+19+6+4+3+1,	25+22+19+6+5+1,	25+22+19+6+5+2+1,	25+22+19+6+5+3+1,
10	25+22+20+19+1,	25+22+20+19+3+1,	25+22+20+19+5+1,	25+22+20+19+5+2+1,
	25+22+20+19+5+3+1,	25+22+20+19+6+1,	25+22+20+19+6+2+1,	25+22+20+19+6+3+1,
	25+22+20+19+6+4+1,	25+22+20+19+6+4+2+1,	25+22+20+19+6+4+3+1,	25+22+20+19+6+5+1,
	25+22+20+19+6+5+2+1,	25+22+20+19+6+5+3+1,	25+22+21+19+5+1,	25+22+21+19+5+2+1,
	25+22+21+19+5+3+1,	25+22+21+19+6+1,	25+22+21+19+6+2+1,	25+22+21+19+6+3+1,
	25+22+21+19+6+4+1,	25+22+21+19+6+4+2+1,	25+22+21+19+6+4+3+1,	25+22+21+19+6+5+1,
15	25+22+21+19+6+5+2+1,	25+23+22+19+1,	25+23+22+19+3+1,	25+23+22+19+5+1,
	25+23+22+19+5+2+1,	25+23+22+19+5+3+1,	25+23+22+19+6+1,	25+23+22+19+6+2+1,
	25+23+22+19+6+2+1,	25+23+22+19+6+3+1,	25+23+22+19+6+4+1,	25+23+22+19+6+4+2+1,
	25+23+22+19+6+4+3+1,	25+23+22+19+6+5+1,	25+23+22+19+6+5+2+1,	25+23+22+19+6+5+3+1,
	25+23+22+20+19+1,	25+23+22+20+19+3+1,	25+23+22+20+19+5+1,	25+23+22+20+19+5+2+1,
20	25+23+22+20+19+5+3+1,	25+23+22+20+19+6+1,	25+23+22+20+19+6+2+1,	25+23+22+20+19+6+3+1,
	25+23+22+20+19+6+4+1,	25+23+22+20+19+6+4+2+1,	25+23+22+20+19+6+4+3+1,	25+23+22+20+19+6+5+1,
	25+23+22+20+19+6+5+2+1,	25+23+22+20+19+6+5+3+1,	25+23+22+20+19+6+6+1,	25+23+22+20+19+6+7+1,
	25+23+22+21+19+3+1,	25+23+22+21+19+5+1,	25+23+22+21+19+5+2+1,	25+23+22+21+19+5+3+1,
	25+23+22+21+19+6+1,	25+23+22+21+19+6+2+1,	25+23+22+21+19+6+3+1,	25+23+22+21+19+6+4+1,
	25+23+22+21+19+6+4+2+1,	25+23+22+21+19+6+4+3+1,	25+23+22+21+19+6+5+1,	25+23+22+21+19+6+5+2+1,
25	25+23+22+21+19+6+5+3+1,	25+24+22+19+1,	25+24+22+19+3+1,	25+24+22+19+5+1,
	25+24+22+19+5+2+1,	25+24+22+19+5+3+1,	25+24+22+19+6+1,	25+24+22+19+6+2+1,
	25+24+22+19+6+3+1,	25+24+22+19+6+4+1,	25+24+22+19+6+4+2+1,	25+24+22+19+6+4+3+1,
	25+24+22+19+6+5+1,	25+24+22+19+6+5+2+1,	25+24+22+19+6+5+3+1,	25+24+22+20+19+1,
	25+24+22+20+19+3+1,	25+24+22+20+19+5+1,	25+24+22+20+19+5+2+1,	25+24+22+20+19+5+3+1,
30	25+24+22+20+19+6+1,	25+24+22+20+19+6+2+1,	25+24+22+20+19+6+3+1,	25+24+22+20+19+6+4+1,
	25+24+22+20+19+6+4+2+1,	25+24+22+20+19+6+4+3+1,	25+24+22+20+19+6+5+1,	25+24+22+20+19+6+5+2+1,
	25+24+22+20+19+6+5+3+1,	25+24+22+20+19+6+6+1,	25+24+22+20+19+6+7+1,	25+24+22+21+19+3+1,
	25+24+22+21+19+5+1,	25+24+22+21+19+5+2+1,	25+24+22+21+19+5+3+1,	25+24+22+21+19+6+1,
	25+24+22+21+19+6+2+1,	25+24+22+21+19+6+3+1,	25+24+22+21+19+6+4+1,	25+24+22+21+19+6+4+2+1,
35	25+24+22+21+19+6+5+1,	25+24+22+21+19+6+5+2+1,	25+24+22+21+19+6+5+3+1,	25+24+22+21+19+6+5+4+1,
	25+24+22+21+19+6+5+5+1,	25+24+22+21+19+6+5+6+1,	25+24+22+21+19+6+5+7+1,	25+24+22+21+19+6+5+8+1,
	25+24+22+21+19+6+5+9+1,	25+24+22+21+19+6+5+10+1,	25+24+22+21+19+6+5+11+1,	25+24+22+21+19+6+5+12+1,
	25+24+22+21+19+6+5+13+1,	25+24+22+21+19+6+5+14+1,	25+24+22+21+19+6+5+15+1	

ES 2 569 393 T3

5	26+23+22+21+19+6+5+1,	26+23+22+21+19+6+5+2+1,	26+23+22+21+19+6+5+3+1,	26+24+22+19+1,
	26+24+22+19+3+1,	26+24+22+19+5+1,	26+24+22+19+5+2+1,	26+24+22+19+5+3+1,
	26+24+22+19+6+2+1,	26+24+22+19+6+3+1,	26+24+22+19+6+4+1,	26+24+22+19+6+4+2+1,
	26+24+22+19+6+4+3+1,	26+24+22+19+6+5+1,	26+24+22+19+6+5+2+1,	26+24+22+19+6+5+3+1,
	26+24+22+20+19+1,	26+24+22+20+19+3+1,	26+24+22+20+19+5+1,	26+24+22+20+19+5+2+1,
10	26+24+22+20+19+5+3+1,	26+24+22+20+19+6+1,	26+24+22+20+19+6+2+1,	26+24+22+20+19+6+3+1,
	26+24+22+20+19+6+4+1,	26+24+22+20+19+6+4+2+1,	26+24+22+20+19+6+4+3+1,	26+24+22+20+19+6+5+1,
	26+24+22+20+19+6+5+2+1,	26+24+22+20+19+6+5+3+1,	26+24+22+21+19+1,	26+24+22+21+19+3+1,
	26+24+22+21+19+5+1,	26+24+22+21+19+5+2+1,	26+24+22+21+19+5+3+1,	26+24+22+21+19+6+1,
	26+24+22+21+19+6+2+1,	26+24+22+21+19+6+3+1,	26+24+22+21+19+6+4+1,	26+24+22+21+19+6+4+2+1,
15	26+24+22+21+19+6+4+3+1,	26+24+22+21+19+6+5+1,	26+24+22+21+19+6+5+2+1,	26+24+22+21+19+6+5+3+1,
	26+24+22+21+19+6+5+3+1,	26+24+23+22+19+1,	26+24+23+22+19+3+1,	26+24+23+22+19+5+1,
	26+24+23+22+19+5+2+1,	26+24+23+22+19+5+3+1,	26+24+23+22+19+6+1,	26+24+23+22+19+6+2+1,
	26+24+23+22+19+6+3+1,	26+24+23+22+19+6+4+1,	26+24+23+22+19+6+4+2+1,	26+24+23+22+19+6+4+3+1,
	26+24+23+22+19+6+5+1,	26+24+23+22+19+6+5+2+1,	26+24+23+22+19+6+5+3+1,	26+24+23+22+20+19+1,
20	26+24+23+22+20+19+3+1,	26+24+23+22+20+19+5+1,	26+24+23+22+20+19+5+2+1,	26+24+23+22+20+19+5+3+1,
	26+24+23+22+20+19+5+3+1,	26+24+23+22+20+19+6+1,	26+24+23+22+20+19+6+2+1,	26+24+23+22+20+19+6+3+1,
	26+24+23+22+20+19+6+3+1,	26+24+23+22+20+19+6+4+1,	26+24+23+22+20+19+6+4+2+1,	26+24+23+22+20+19+6+4+3+1,
	26+24+23+22+20+19+6+4+3+1,	26+24+23+22+20+19+6+5+1,	26+24+23+22+20+19+6+5+2+1,	26+24+23+22+20+19+6+5+3+1,
	26+24+23+22+21+19+5+1,	26+24+23+22+21+19+5+2+1,	26+24+23+22+21+19+5+3+1,	26+24+23+22+21+19+6+1,
25	26+24+23+22+21+19+6+1,	26+24+23+22+21+19+6+2+1,	26+24+23+22+21+19+6+3+1,	26+24+23+22+21+19+6+4+1,
	26+24+23+22+21+19+6+4+1,	26+24+23+22+21+19+6+4+2+1,	26+24+23+22+21+19+6+4+3+1,	26+24+23+22+21+19+6+5+1,
	26+24+23+22+21+19+6+5+1,	26+24+23+22+21+19+6+5+2+1,	26+24+23+22+21+19+6+5+3+1,	26+25+22+19+1,
	26+25+22+19+1,	26+25+22+19+3+1,	26+25+22+19+5+1,	26+25+22+19+5+2+1,
	26+25+22+19+5+3+1,	26+25+22+19+6+1,	26+25+22+19+6+2+1,	26+25+22+19+6+3+1,
30	26+25+22+19+6+4+1,	26+25+22+19+6+4+2+1,	26+25+22+19+6+4+3+1,	26+25+22+19+6+5+1,
	26+25+22+19+6+5+3+1,	26+25+22+20+19+1,	26+25+22+20+19+3+1,	26+25+22+20+19+5+1,
	26+25+22+20+19+5+2+1,	26+25+22+20+19+5+3+1,	26+25+22+20+19+6+1,	26+25+22+20+19+6+2+1,
	26+25+22+20+19+6+3+1,	26+25+22+20+19+6+4+1,	26+25+22+20+19+6+4+2+1,	26+25+22+20+19+6+4+3+1,
	26+25+22+20+19+6+5+1,	26+25+22+20+19+6+5+2+1,	26+25+22+20+19+6+5+3+1,	26+25+22+21+19+1,
35	26+25+22+21+19+3+1,	26+25+22+21+19+5+1,	26+25+22+21+19+5+2+1,	26+25+22+21+19+5+3+1,
	26+25+22+21+19+6+1,	26+25+22+21+19+6+2+1,	26+25+22+21+19+6+3+1,	26+25+22+21+19+6+4+1,
	26+25+22+21+19+6+4+2+1,	26+25+22+21+19+6+4+3+1,	26+25+22+21+19+6+5+1,	26+25+22+21+19+6+5+2+1,
	26+25+22+21+19+6+5+3+1,	26+25+22+21+19+6+5+4+1,	26+25+22+21+19+6+5+5+1,	26+25+22+21+19+6+5+6+1,
	26+25+22+21+19+6+5+7+1,	26+25+22+21+19+6+5+9+1,	26+25+22+21+19+6+5+11+1,	26+25+22+21+19+6+5+13+1,
40	26+25+22+21+19+6+5+15+1,	26+25+22+21+19+6+5+17+1,	26+25+22+21+19+6+5+19+1,	26+25+22+21+19+6+5+21+1,
	26+25+22+21+19+6+5+23+1,	26+25+22+21+19+6+5+25+1,	26+25+22+21+19+6+5+27+1,	26+25+22+21+19+6+5+29+1,
	26+25+22+21+19+6+5+31+1,	26+25+22+21+19+6+5+33+1,	26+25+22+21+19+6+5+35+1,	26+25+22+21+19+6+5+37+1,
	26			

ES 2 569 393 T3

	26+25+24+23+22+20+19+6+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+2+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+3+1,
	26+25+24+23+22+20+19+6+4+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+4+2+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+4+3+1,
	26+25+24+23+22+20+19+6+5+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+5+2+1,	26+25+24+23+22+20+19+6+5+3+1,
5	26+25+24+23+22+21+19+1,	26+25+24+23+22+21+19+3+1,	26+25+24+23+22+21+19+5+1,
	26+25+24+23+22+21+19+5+2+1,	26+25+24+23+22+21+19+5+3+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+1,
	26+25+24+23+22+21+19+6+2+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+3+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+4+1,
	26+25+24+23+22+21+19+6+4+2+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+4+3+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+5+1,
	26+25+24+23+22+21+19+6+5+2+1,	26+25+24+23+22+21+19+6+5+3+1,	27+19+1,
10	27+19+5+2+1,	27+19+5+3+1,	27+19+6+1,
	27+19+6+1,	27+19+6+2+1,	27+19+6+3+1,
	27+19+6+4+3+1,	27+19+6+5+1,	27+19+6+5+2+1,
	27+19+6+5+3+1,	27+20+19+1,	27+20+19+3+1,
	27+20+19+5+1,	27+20+19+5+2+1,	27+20+19+5+3+1,
	27+20+19+6+1,	27+20+19+6+2+1,	27+20+19+6+3+1,
	27+20+19+6+4+1,	27+20+19+6+4+2+1,	27+20+19+6+4+3+1,
	27+20+19+6+5+1,	27+20+19+6+5+2+1,	27+20+19+6+5+3+1,
15	27+21+19+1,	27+21+19+3+1,	27+21+19+5+1,
	27+21+19+5+2+1,	27+21+19+5+3+1,	27+21+19+6+1,
	27+21+19+6+1,	27+21+19+6+2+1,	27+21+19+6+3+1,
	27+21+19+6+4+1,	27+21+19+6+5+1,	27+21+19+6+6+1,
	27+21+19+6+7+1,	27+21+19+6+8+1,	27+21+19+6+9+1,
20	28+27+19+1,	28+27+19+2+1,	28+27+19+3+1,
	28+27+19+4+1,	28+27+19+5+1,	28+27+19+6+1,
	28+27+19+7+1,	28+27+19+8+1,	28+27+19+9+1,
	28+27+19+10+1,	28+27+19+11+1,	28+27+19+12+1,
	28+27+19+13+1,	28+27+19+14+1,	28+27+19+15+1,
25	28+27+19+16+1,	28+27+19+17+1,	28+27+19+18+1,
	28+27+19+19+1,	28+27+19+20+1,	28+27+19+21+1,
	28+27+19+22+1,	28+27+19+23+1,	28+27+19+24+1,
	28+27+19+25+1,	28+27+19+26+1,	28+27+19+27+1,
	28+27+19+28+1,	28+27+19+29+1,	28+27+19+30+1,
30	28+27+19+31+1,	28+27+19+32+1,	28+27+19+33+1,
	28+27+19+34+1,	28+27+19+35+1,	28+27+19+36+1,
	28+27+19+37+1,	28+27+19+38+1,	28+27+19+39+1,
	28+27+19+40+1,	28+27+19+41+1,	28+27+19+42+1,
	28+27+19+43+1,	28+27+19+44+1,	28+27+19+45+1,
35	28+27+19+46+1,	28+27+19+47+1,	28+27+19+48+1,
	28+27+19+49+1,	28+27+19+50+1,	28+27+19+51+1,
	28+27+19+52+1,	28+27+19+53+1,	28+27+19+54+1,
	28+27+19+55+1,	28+27+19+56+1,	28+27+19+57+1,
	28+27+19+58+1,	28+27+19+59+1,	28+27+19+60+1,
40	28+27+19+61+1,	28+27+19+62+1,	28+27+19+63+1,
	28+27+19+64+1,	28+27+19+65+1,	28+27+19+66+1,
	28+27+19+67+1,	28+27+19+68+1,	28+27+19+69+1,
	28+27+19+70+1,	28+27+19+71+1,	28+27+19+72+1,
	28+27+19+73+1,	28+27+19+74+1,	28+27+19+75+1,
45	28+27+19+76+1,	28+27+19+77+1,	28+27+19+78+1,
	28+27+19+79+1,	28+27+19+80+1,	28+27+19+81+1,
	28+27+19+82+1,	28+27+19+83+1,	28+27+19+84+1,
	28+27+19+85+1,	28+27+19+86+1,	28+27+19+87+1,
	28+27+19+88+1,	28+27+19+89+1,	28+27+19+90+1,
50	28+27+19+91+1,	28+27+19+92+1,	28+27+19+93+1,
	28+27+19+94+1,	28+27+19+95+1,	28+27+19+96+1,
	28+27+19+97+1,	28+27+19+98+1,	28+27+19+99+1,
	28+27+19+100+1,	28+27+19+101+1,	28+27+19+102+1,
	28+27+19+103+1,	28+27+19+104+1,	28+27+19+105+1,
55	28+27+19+106+1,	28+27+19+107+1,	28+27+19+108+1,
	28+27+19+109+1,	28+27+19+110+1,	28+27+19+111+1,
	28+27+19+112+1,	28+27+19+113+1,	28+27+19+114+1,
	28+27+19+115+1,	28+27+19+116+1,	28+27+19+117+1,
	28+27+19+118+1,	28+27+19+119+1	

ES 2 569 393 T3

30+29+27+20+19+6+1, 30+29+27+20+19+6+2+1, 30+29+27+20+19+6+3+1, 30+29+27+20+19+6+4+1,
 30+29+27+20+19+6+4+2+1, 30+29+27+20+19+6+4+3+1, 30+29+27+20+19+6+5+1,
 30+29+27+20+19+6+5+2+1, 30+29+27+20+19+6+5+3+1, 30+29+27+21+19+1, 30+29+27+21+19+3+1,
 30+29+27+21+19+5+1, 30+29+27+21+19+5+2+1, 30+29+27+21+19+5+3+1, 30+29+27+21+19+6+1,
 5 30+29+27+21+19+6+2+1, 30+29+27+21+19+6+3+1, 30+29+27+21+19+6+4+1, 30+29+27+21+19+6+4+2+1,
 30+29+27+21+19+6+4+3+1, 30+29+27+21+19+6+5+1, 30+29+27+21+19+6+5+2+1,
 30+29+27+21+19+6+5+3+1, 30+29+28+27+19+1, 30+29+28+27+19+3+1, 30+29+28+27+19+5+1,
 30+29+28+27+19+5+2+1, 30+29+28+27+19+5+3+1, 30+29+28+27+19+6+1, 30+29+28+27+19+6+2+1,
 30+29+28+27+19+6+3+1, 30+29+28+27+19+6+4+1, 30+29+28+27+19+6+4+2+1, 30+29+28+27+19+6+4+3+1,
 10 30+29+28+27+19+6+5+1, 30+29+28+27+19+6+5+2+1, 30+29+28+27+19+6+5+3+1, 30+29+28+27+20+19+1,
 30+29+28+27+20+19+3+1, 30+29+28+27+20+19+5+1, 30+29+28+27+20+19+5+2+1,
 30+29+28+27+20+19+5+3+1, 30+29+28+27+20+19+6+1, 30+29+28+27+20+19+6+2+1,
 30+29+28+27+20+19+6+3+1, 30+29+28+27+20+19+6+4+1, 30+29+28+27+20+19+6+4+2+1,
 30+29+28+27+20+19+6+4+3+1, 30+29+28+27+20+19+6+5+1, 30+29+28+27+20+19+6+5+2+1,
 15 30+29+28+27+20+19+6+5+3+1, 30+29+28+27+21+19+1, 30+29+28+27+21+19+3+1,
 30+29+28+27+21+19+5+1, 30+29+28+27+21+19+5+2+1, 30+29+28+27+21+19+5+3+1,
 30+29+28+27+21+19+6+1, 30+29+28+27+21+19+6+2+1, 30+29+28+27+21+19+6+3+1,
 30+29+28+27+21+19+6+4+1, 30+29+28+27+21+19+6+4+2+1, 30+29+28+27+21+19+6+4+3+1,
 20 30+29+28+27+21+19+6+5+1, 30+29+28+27+21+19+6+5+2+1, 30+29+28+27+21+19+6+5+3+1, 31+1, 31+2+1,
 31+3+1, 31+4+1, 31+4+2+1, 31+4+3+1, 31+5+1, 31+5+2+1, 31+5+3+1, 31+6+1, 31+6+2+1, 31+6+3+1,
 31+6+4+1, 31+6+4+2+1, 31+6+4+3+1, 31+6+5+1, 31+6+5+2+1, 31+6+5+3+1, 31+7+6+1, 31+7+6+2+1,
 31+7+6+3+1, 31+7+6+4+1, 31+7+6+4+2+1, 31+7+6+4+3+1, 31+7+6+5+1, 31+7+6+5+2+1, 31+7+6+5+3+1,
 31+8+6+1, 31+8+6+2+1, 31+8+6+3+1, 31+8+6+4+1, 31+8+6+4+2+1, 31+8+6+4+3+1, 31+8+6+5+1,
 31+8+6+5+2+1, 31+8+6+5+3+1, 31+9+1, 31+9+3+1, 31+9+5+1, 31+9+5+2+1, 31+9+5+3+1, 31+9+6+1,
 25 31+9+6+2+1, 31+9+6+3+1, 31+9+6+4+1, 31+9+6+4+2+1, 31+9+6+4+3+1, 31+9+6+5+1, 31+9+6+5+2+1,
 31+9+6+5+3+1, 31+10+1, 31+10+3+1, 31+10+5+1, 31+10+5+2+1, 31+10+5+3+1, 31+10+6+1, 31+10+6+2+1,
 31+10+6+3+1, 31+10+6+4+1, 31+10+6+4+2+1, 31+10+6+4+3+1, 31+10+6+5+1, 31+10+6+5+2+1,
 31+10+6+5+3+1, 31+11+9+1, 31+11+9+3+1, 31+11+9+5+1, 31+11+9+5+2+1, 31+11+9+5+3+1, 31+11+9+6+1,
 31+11+9+6+2+1, 31+11+9+6+3+1, 31+11+9+6+4+1, 31+11+9+6+4+2+1, 31+11+9+6+4+3+1, 31+11+9+6+5+1,
 30 31+11+9+6+5+2+1, 31+11+9+6+5+3+1, 31+11+10+1, 31+11+10+3+1, 31+11+10+5+1, 31+11+10+5+2+1,
 31+11+10+5+3+1, 31+11+10+6+1, 31+11+10+6+2+1, 31+11+10+6+3+1, 31+11+10+6+4+1,
 31+11+10+6+4+2+1, 31+11+10+6+4+3+1, 31+11+10+6+5+1, 31+11+10+6+5+2+1, 31+11+10+6+5+3+1,
 31+12+9+1, 31+12+9+3+1, 31+12+9+5+1, 31+12+9+5+2+1, 31+12+9+5+3+1, 31+12+9+6+1, 31+12+9+6+2+1,
 31+12+9+6+3+1, 31+12+9+6+4+1, 31+12+9+6+4+2+1, 31+12+9+6+4+3+1, 31+12+9+6+5+1,
 35 31+12+9+6+5+2+1, 31+12+9+6+5+3+1, 31+12+10+1, 31+12+10+3+1, 31+12+10+5+1, 31+12+10+5+2+1,
 31+12+10+5+3+1, 31+12+10+6+1, 31+12+10+6+2+1, 31+12+10+6+3+1, 31+12+10+6+4+1,
 31+12+10+6+4+2+1, 31+12+10+6+4+3+1, 31+12+10+6+5+1, 31+12+10+6+5+2+1, 31+12+10+6+5+3+1,
 31+13+1, 31+13+3+1, 31+13+5+1, 31+13+5+2+1, 31+13+5+3+1, 31+13+6+1, 31+13+6+2+1, 31+13+6+3+1,
 31+13+6+4+1, 31+13+6+4+2+1, 31+13+6+4+3+1, 31+13+6+5+1, 31+13+6+5+2+1, 31+13+6+5+3+1, 31+14+1,
 40 31+14+3+1, 31+14+5+1, 31+14+5+2+1, 31+14+5+3+1, 31+14+6+1, 31+14+6+2+1, 31+14+6+3+1,
 31+14+6+4+1, 31+14+6+4+2+1, 31+14+6+4+3+1, 31+14+6+5+1, 31+14+6+5+2+1, 31+14+6+5+3+1,
 31+15+14+1, 31+15+14+3+1, 31+15+14+5+1, 31+15+14+5+2+1, 31+15+14+5+3+1, 31+15+14+6+1,
 31+15+14+6+2+1, 31+15+14+6+3+1, 31+15+14+6+4+1, 31+15+14+6+4+2+1, 31+15+14+6+4+3+1,
 31+15+14+6+5+1, 31+15+14+6+5+2+1, 31+15+14+6+5+3+1, 32+31+1, 32+31+2+1, 32+31+3+1, 32+31+4+1,
 45 32+31+4+2+1, 32+31+4+3+1, 32+31+5+1, 32+31+5+2+1, 32+31+5+3+1, 32+31+6+1, 32+31+6+2+1,
 32+31+6+3+1, 32+31+6+4+1, 32+31+6+4+2+1, 32+31+6+4+3+1, 32+31+6+5+1, 32+31+6+5+2+1,
 32+31+6+5+3+1, 32+31+7+6+1, 32+31+7+6+2+1, 32+31+7+6+3+1, 32+31+7+6+4+1, 32+31+7+6+4+2+1,
 32+31+7+6+4+3+1, 32+31+7+6+5+1, 32+31+7+6+5+2+1, 32+31+7+6+5+3+1, 32+31+8+6+1, 32+31+8+6+2+1,
 32+31+8+6+3+1, 32+31+8+6+4+1, 32+31+8+6+4+2+1, 32+31+8+6+4+3+1, 32+31+8+6+5+1,
 50 32+31+8+6+5+2+1, 32+31+8+6+5+3+1, 32+31+9+1, 32+31+9+3+1, 32+31+9+5+1, 32+31+9+5+2+1,
 32+31+9+5+3+1, 32+31+9+6+1, 32+31+9+6+2+1, 32+31+9+6+3+1, 32+31+9+6+4+1, 32+31+9+6+4+2+1,
 32+31+9+6+4+3+1, 32+31+9+6+5+1, 32+31+9+6+5+2+1, 32+31+9+6+5+3+1, 32+31+10+1, 32+31+10+3+1,
 32+31+10+5+1, 32+31+10+5+2+1, 32+31+10+5+3+1, 32+31+10+6+1, 32+31+10+6+2+1, 32+31+10+6+3+1,
 32+31+10+6+4+1, 32+31+10+6+4+2+1, 32+31+10+6+4+3+1, 32+31+10+6+5+1, 32+31+10+6+5+2+1,
 55 32+31+10+6+5+3+1, 32+31+11+9+1, 32+31+11+9+3+1, 32+31+11+9+5+1, 32+31+11+9+5+2+1,
 32+31+11+9+5+3+1, 32+31+11+9+6+1, 32+31+11+9+6+2+1, 32+31+11+9+6+3+1, 32+31+11+9+6+4+1,
 32+31+11+9+6+4+2+1, 32+31+11+9+6+4+3+1, 32+31+11+9+6+5+1, 32+31+11+9+6+5+2+1,
 32+31+11+9+6+5+3+1, 32+31+11+10+1, 32+31+11+10+3+1, 32+31+11+10+5+1, 32+31+11+10+5+2+1,
 32+31+11+10+5+3+1, 32+31+11+10+6+1, 32+31+11+10+6+2+1, 32+31+11+10+6+3+1, 32+31+11+10+6+4+1,
 60 32+31+11+10+6+4+2+1, 32+31+11+10+6+4+3+1, 32+31+11+10+6+5+1, 32+31+11+10+6+5+2+1,
 32+31+11+10+6+5+3+1, 32+31+12+9+1, 32+31+12+9+3+1, 32+31+12+9+5+1, 32+31+12+9+5+2+1,
 32+31+12+9+5+3+1, 32+31+12+9+6+1, 32+31+12+9+6+2+1, 32+31+12+9+6+3+1, 32+31+12+9+6+4+1,
 32+31+12+9+6+4+2+1, 32+31+12+9+6+4+3+1, 32+31+12+9+6+5+1, 32+31+12+9+6+5+2+1,
 32+31+12+9+6+5+3+1, 32+31+12+10+1, 32+31+12+10+3+1, 32+31+12+10+5+1, 32+31+12+10+5+2+1,
 65 32+31+12+10+5+3+1, 32+31+12+10+6+1, 32+31+12+10+6+2+1, 32+31+12+10+6+3+1, 32+31+12+10+6+4+1,
 32+31+12+10+6+4+2+1, 32+31+12+10+6+4+3+1, 32+31+12+10+6+5+1, 32+31+12+10+6+5+2+1,

5	32+31+12+10+6+5+3+1, 32+31+13+1, 32+31+13+3+1, 32+31+13+5+1, 32+31+13+5+2+1, 32+31+13+5+3+1, 32+31+13+6+1, 32+31+13+6+2+1, 32+31+13+6+3+1, 32+31+13+6+4+1, 32+31+13+6+4+2+1, 32+31+13+6+4+3+1, 32+31+13+6+5+1, 32+31+13+6+5+2+1, 32+31+13+6+5+3+1, 32+31+14+1, 32+31+14+3+1, 32+31+14+5+1, 32+31+14+5+2+1, 32+31+14+5+3+1, 32+31+14+6+1, 32+31+14+6+2+1, 32+31+14+6+3+1, 32+31+14+6+4+1, 32+31+14+6+4+2+1, 32+31+14+6+4+3+1, 32+31+14+6+5+1, 32+31+14+6+5+2+1, 32+31+14+6+5+3+1, 32+31+15+14+1, 32+31+15+14+3+1, 32+31+15+14+5+1, 32+31+15+14+5+2+1, 32+31+15+14+5+3+1, 32+31+15+14+6+1, 32+31+15+14+6+2+1, 32+31+15+14+6+3+1, 32+31+15+14+6+4+1, 32+31+15+14+6+4+2+1, 32+31+15+14+6+4+3+1, 32+31+15+14+6+5+1, 32+31+15+14+6+5+2+1, 32+31+15+14+6+5+3+1, 33+31+1, 33+31+2+1, 33+31+3+1, 33+31+4+1, 33+31+4+2+1, 33+31+4+3+1, 33+31+5+1, 33+31+5+2+1, 33+31+5+3+1, 33+31+6+1, 33+31+6+2+1, 33+31+6+3+1, 33+31+6+4+1, 33+31+6+4+2+1, 33+31+6+4+3+1, 33+31+6+5+1, 33+31+6+5+2+1, 33+31+6+5+3+1, 33+31+7+6+1, 33+31+7+6+2+1, 33+31+7+6+3+1, 33+31+7+6+4+1, 33+31+7+6+4+2+1, 33+31+7+6+4+3+1, 33+31+7+6+5+1, 33+31+7+6+5+2+1, 33+31+7+6+5+3+1, 33+31+8+6+1, 33+31+8+6+2+1, 33+31+8+6+3+1, 33+31+8+6+4+1, 33+31+8+6+4+2+1, 33+31+8+6+4+3+1, 33+31+8+6+5+1, 33+31+8+6+5+2+1, 33+31+8+6+5+3+1, 33+31+9+1, 33+31+9+3+1, 33+31+9+5+1, 33+31+9+5+2+1, 33+31+9+5+3+1, 33+31+9+6+1, 33+31+9+6+2+1, 33+31+9+6+3+1, 33+31+9+6+4+1, 33+31+9+6+4+2+1, 33+31+9+6+4+3+1, 33+31+9+6+5+1, 33+31+9+6+5+2+1, 33+31+9+6+5+3+1, 33+31+10+1, 33+31+10+3+1, 33+31+10+5+1, 33+31+10+5+2+1, 33+31+10+5+3+1, 33+31+10+6+1, 33+31+10+6+2+1, 33+31+10+6+3+1, 33+31+10+6+4+1, 33+31+10+6+4+2+1, 33+31+10+6+4+3+1, 33+31+10+6+5+1, 33+31+10+6+5+2+1, 33+31+10+6+5+3+1, 33+31+11+9+1, 33+31+11+9+3+1, 33+31+11+9+5+1, 33+31+11+9+5+2+1, 33+31+11+9+5+3+1, 33+31+11+9+6+1, 33+31+11+9+6+2+1, 33+31+11+9+6+3+1, 33+31+11+9+6+4+1, 33+31+11+9+6+4+2+1, 33+31+11+9+6+4+3+1, 33+31+11+9+6+5+1, 33+31+11+9+6+5+2+1, 33+31+11+9+6+5+3+1, 33+31+11+10+1, 33+31+11+10+3+1, 33+31+11+10+5+1, 33+31+11+10+5+2+1, 33+31+11+10+5+3+1, 33+31+11+10+6+1, 33+31+11+10+6+2+1, 33+31+11+10+6+3+1, 33+31+11+10+6+4+1, 33+31+11+10+6+4+2+1, 33+31+11+10+6+4+3+1, 33+31+11+10+6+5+1, 33+31+11+10+6+5+2+1, 33+31+11+10+6+5+3+1, 33+31+12+9+1, 33+31+12+9+3+1, 33+31+12+9+5+1, 33+31+12+9+5+2+1, 33+31+12+9+5+3+1, 33+31+12+9+6+1, 33+31+12+9+6+2+1, 33+31+12+9+6+3+1, 33+31+12+9+6+4+1, 33+31+12+9+6+4+2+1, 33+31+12+9+6+4+3+1, 33+31+12+9+6+5+1, 33+31+12+9+6+5+2+1, 33+31+12+9+6+5+3+1, 33+31+12+10+1, 33+31+12+10+3+1, 33+31+12+10+5+1, 33+31+12+10+5+2+1, 33+31+12+10+5+3+1, 33+31+12+10+6+1, 33+31+12+10+6+2+1, 33+31+12+10+6+3+1, 33+31+12+10+6+4+1, 33+31+12+10+6+4+2+1, 33+31+12+10+6+4+3+1, 33+31+12+10+6+5+1, 33+31+12+10+6+5+2+1, 33+31+12+10+6+5+3+1, 33+31+13+1, 33+31+13+3+1, 33+31+13+5+1, 33+31+13+5+2+1, 33+31+13+5+3+1, 33+31+13+6+1, 33+31+13+6+2+1, 33+31+13+6+3+1, 33+31+13+6+4+1, 33+31+13+6+4+2+1, 33+31+13+6+4+3+1, 33+31+13+6+5+1, 33+31+13+6+5+2+1, 33+31+13+6+5+3+1, 33+31+14+1, 33+31+14+3+1, 33+31+14+5+1, 33+31+14+5+2+1, 33+31+14+5+3+1, 33+31+14+6+1, 33+31+14+6+2+1, 33+31+14+6+3+1, 33+31+14+6+4+1, 33+31+14+6+4+2+1, 33+31+14+6+4+3+1, 33+31+14+6+5+1, 33+31+14+6+5+2+1, 33+31+14+6+5+3+1, 33+31+15+14+1, 33+31+15+14+3+1, 33+31+15+14+5+1, 33+31+15+14+5+2+1, 33+31+15+14+5+3+1, 33+31+15+14+6+1, 33+31+15+14+6+2+1, 33+31+15+14+6+3+1, 33+31+15+14+6+4+1, 33+31+15+14+6+4+2+1, 33+31+15+14+6+4+3+1, 33+31+15+14+6+5+1, 33+31+15+14+6+5+2+1, 33+31+15+14+6+5+3+1, 34, 35+34 y 36+34.
---	---

En la lista precedente, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "5+3+1", por ejemplo, se refiere a la realización 5) dependiente de la realización 3), dependiente de la realización 1), es decir, la realización "5+3+1" corresponde a la realización 1) limitada además por las características de las realizaciones 3) y 5). Del mismo modo, "11+9+5+1" se refiere a la realización 11) dependiente *mutatis mutandis* de las realizaciones 9) y 5), dependiente de la realización 1), es decir, la realización "11+9+5+1" corresponde a la realización 1) limitada además por las características de la realización 5), además limitada por las características de las realizaciones 9) y 11).

Abreviaturas y términos utilizados en este texto

Abreviaturas:

A lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Ac	acetilo
ac.	acuoso
CHex	ciclohexano
55 conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DMAC	dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
60 DMSO	dimetilsulfóxido
d6-DMSO	dimetilsulfóxido perdeuterado
EA	acetato de etilo

	eq.	equivalente(s)
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	IPC	Control en procedimiento
5	iPrOAc	acetato de isopropilo
	CL-EM	cromatografía líquida - espectroscopia de masas
	EM	espectroscopia de masas
	MeCHex	metilciclohexano
	MeCN	acetonitrilo
10	MeOH	metanol
	NMP	N-metilpirrolidona
	% a/a	por ciento determinado por relación de área
	t.a.	temperatura ambiente
	TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención

Definiciones de términos particulares utilizados en este texto:

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención como así también otros términos particulares utilizados en este texto y están destinados a aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más limitada:

❖ La expresión "ácido sulfúrico" se refiere a una mezcla de H₂SO₄ y agua, que también puede contener SO₃. Preferentemente, el ácido sulfúrico será ácido sulfúrico con una concentración de al menos 95 % en peso, y en particular ácido sulfúrico con una concentración de al menos 98 % en peso.

❖ La expresión "gas inerte" se refiere a un gas seleccionado de nitrógeno, helio o argón (prefiriéndose el nitrógeno).

❖ La expresión "mezcla de gas inerte" se refiere a una mezcla de dos o más gases seleccionados de gases inertes como se ha definido anteriormente.

❖ La expresión "disolvente polar aprótico" se refiere a un disolvente que no exhibe unión a hidrógeno, no posee un hidrógeno ácido pero es capaz de estabilizar iones. Ejemplos representativos de solventes polares apróticos incluyen DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME o éter ciclopentil metílico.

❖ La expresión "mezcla de disolventes polares apróticos" se refiere a una mezcla de disolventes que incluye al menos un disolvente polar aprótico como se ha definido anteriormente y al menos otro solvente aprótico (que puede ser polar o apolar). Ejemplos representativos de mezclas de solventes polares apróticos incluyen, entre otros: una mezcla de dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME y éter ciclopentilmetílico; una mezcla de tolueno con uno o más de DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, NMP, TBME o éter ciclopentilmetílico; una mezcla de Hex con uno o varios de DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, TBME o éter ciclopentilmetílico; una mezcla de Hept con uno o varios de DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, TBME o éter ciclopentilmetílico; y una mezcla de tolueno con Hex, CHex, MeCHex o Hept y uno o varios de DCM, MeCN, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DMAC, DME, DMF, DMSO, dioxano, éter dietílico, TBME o éter ciclopentilmetílico.

❖ La expresión "temperatura ambiente" en el presente contexto se refiere a una temperatura de entre 20 y 30 °C, y preferentemente 25 °C.

❖ A menos que se use respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" antepuesto a un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" antepuesto a una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

En los ejemplos a continuación se describen las realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de manera alguna.

Ejemplos

Todas las temperaturas proporcionadas son temperaturas exteriores y se indican en °C. Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de ^1H (400 MHz) o RMN de ^{13}C (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm en relación con el disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a. = amplio, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz); mediante CL-EM (detector G1956B Agilent MS con Bomba Binaria 1200 Agilent y DAD); o mediante HPLC. El t_R se proporciona en minutos.

Parámetros del procedimiento de HPLC:

Volumen de inyección:	2 μl
Columna:	Hypersil BDS C ₁₈ , 125 mm x 4 mm x 5 μm
Eluyentes:	Eluyente A: agua/MeCN 99/1 + 0.1 % TFA Eluyente B: agua/MeCN 99/1 + 0.1 % TFA
Gradiente:	del eluyente A al eluyente B en 6 min, luego 2 min MeCN puro
Caudal	1 ml/min
detector de longitud de onda UV	220 nm

10 Ejemplo 1: 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-1,5-naftiridina:

1.i. 3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-ol:

Variante 1 (el flúor no pasa una fritita):

Se cargó ácido sulfúrico concentrado (100 ml) en un aparato para fluoración de 500 ml. Se agregó 6-metoxi-1,5-naftiridina-4-ol (1 g, 1 eq.; preparación descrita, por ejemplo, en el Ejemplo 18, etapa (b) del documento WO 02/08224). La suspensión se agitó de forma magnética. Después de 10 minutos se obtuvo una solución marrón claro. La solución se enfrió hasta 0 °C utilizando un baño de hielo. Una vez que se alcanzó 0 °C, se introdujeron burbujas de F₂ al 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h usando un tubo de teflón en el punto más bajo del aparato. IPC (mediante CL-EM a 220 nm) no mostró conversión del producto después de 45 min. La solución se calentó a 20 °C utilizando un baño de agua. Se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h. IPC mostró 1 % de conversión del producto luego de 1 hora. La solución se calentó hasta 40 °C. Se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h. IPC mostró 5 % de conversión del producto luego de 30 min. La solución se calentó hasta 80 °C. Se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h. IPC mostró 11 % de conversión del producto luego de 40 min. La mezcla de reacción se agregó lentamente a hielo triturado y se diluyó con agua. Se agregó una solución de NaOH junto con pellas de NaOH a 10 °C hasta 50 °C hasta que el pH llegó a 8,0. Se extrajo la fase acuosa resultante (800 ml) con DCM (800 ml) y las capas se separaron. CL-EM a 254 nm de la fase orgánica reveló 18 % del producto buscado junto con 63 % del material de partida. La fase orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10 % MeOH en DCM) resultando un sólido blanco (0,05 g, 4,5 % de rendimiento).

HPLC: t_R = 3,2 min; pureza: 81 % a/a (sin material de partida).

Inyección en flujo espectroscopia de masas, ionización por electropulverización: $[M + 1]^+ = 195$.

Variante 2 (el flúor no pasa por sinterizado, temperatura más alta):

Se cargó ácido sulfúrico concentrado (100 ml) en un aparato para fluoración de 500 ml. Se agregó 6-metoxi-1,5-naftiridina-4-ol (1 g, 1 eq.). La suspensión se agitó de forma magnética. Luego de 10 min se obtuvo una solución marrón claro. La solución se calentó a 80 °C utilizando un baño de aceite. Una vez que se alcanzaron 80 °C, se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h usando un tubo de teflón en el punto más bajo del aparato. IPC (mediante CL-EM a 220 nm) mostró 11 % de conversión del producto luego de 4 h. La solución se calentó hasta 95 °C. Se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h. IPC mostró 30 % de conversión al producto luego de 6 h (la relación HPLC de material de partida/producto buscado/subproductos es 70/30/0). La solución se calentó hasta 125 °C. Se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h. IPC mostró una relación de material de partida/producto buscado/subproductos de 40/18/42 luego de 2 horas.

Variante 3 (el flúor pasa a través de una fritta (tamaño de poro 10 µm)):

Se cargó ácido sulfúrico concentrado (100 ml) en un aparato para fluoración de 500 ml. Se añadió 6-metoxi-1,5-naftiridina-4-ol (1 g, 1 eq.). La suspensión se agitó de forma magnética. Luego de 10 min se obtuvo una solución marrón claro. La solución se calentó a 80 °C utilizando un baño de aceite. Una vez que se alcanzaron 80 °C, se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 20 l/h usando un tubo de teflón con sinterizado de teflón (tamaño de poro 10 µm) en el punto más bajo del aparato. IPC mostró 90 % de conversión del producto luego de 2 horas. La mezcla de reacción se agregó lentamente a hielo triturado (100 g) mientras la temperatura aumentaba a 60 °C. Con enfriamiento, se agregó lentamente una solución ac. de amoníaco 28 % (340 ml) a 10-25 °C. El pH final de la suspensión fue 7,6. La mezcla se agitó durante 30 min a t.a. El producto se filtró y se secó a 70 °C en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto deseado como un sólido gris (0,5 g, rendimiento 45 %).

HPLC: t_R = 3,2 min; pureza: 92 % a/a.

Inyección en flujo espectroscopia de masas, ionización por electropulverización: [M + 1]⁺ = 195.

Variantes 4 a 13 (variación del disolvente):

Se han realizado experimentos adicionales utilizando el protocolo descrito para la Variante 3, no obstante con variaciones respecto del solvente de reacción S, la temperatura T de la mezcla de reacción y/o la duración D de la reacción, y la realización de la reacción en un autoclave en vez de un aparato para fluoración para la Variante 13. Los resultados así obtenidos se resumen en la tabla a continuación (SM/DP/BP denotan la proporción de material de partida / producto buscado / subproducto según la medición mediante HPLC):

Nº de variante	S	T (°C)	D (h)	SM/DP/BP
4	H ₂ SO ₄ conc.	80-95	10	70/30/0
5	HCOOH	20	1,5	44/3/53
6	HCOOH	60	3	20/3/77
7	AcOH	20	1	0/0/100
8	CHCl ₃	60	7	93/2/5
9	DMF	20	2	45/0/55
10	MeCN	0	1	85/0/15
11	MeCN	20	2	0/0/100
12	10 % de H ₂ SO ₄ ac.	20	1	43/6/51
13	HF anhidro	60	2	68/24/8

Variante 14 (el flúor pasa a través de una fritta (tamaño de poro 20 µm)):

Se cargó ácido sulfúrico concentrado (500 ml) en un aparato para fluoración de 1 l. Se agregó 6-metoxi-1,5-naftiridina-4-ol (1 g, 1 eq.), seguido de gel de sílice (10 g). La suspensión se agitó de forma magnética. Luego de 5 min se obtuvo una solución marrón claro. La solución se calentó a 80 °C utilizando un baño de aceite. Una vez que se alcanzaron 80 °C, se introdujeron burbujas de F₂ 10 % en N₂ a través de la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 30 l/h usando un tubo de teflón con sinterizado de vidrio (tamaño de poro 20 µm) en el punto más bajo del aparato (Nota importante: el caudal de gas sin embargo se ajustó a 3060 l/h durante toda la reacción para controlar la formación de espuma). El control en procedimiento (IPC mediante CL-EM) mostró 93 % de conversión del producto luego de 27 h. La mezcla de reacción se agregó lentamente a hielo triturado (400 g), manteniendo la temperatura debajo de 20 °C. Esta mezcla se agregó lentamente a una solución ac. de amoníaco 28 % (1,65 l) previamente enfriada (aproximadamente 5 °C) a 0-20 °C. El pH final de la suspensión fue 7,4. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. El producto se filtró y se secó a 70 °C en un horno de vacío durante 16 h para obtener el compuesto deseado como un sólido gris (22,5 g; rendimiento 41 %).

HPLC: t_R = 3,2 min; pureza: 92 % a/a.

CL-EM: [M + 1]⁺ = 195.

1.ii. 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-1,5-naftiridina:

A una mezcla calentada (aproximadamente 50 °C) de intermedio 1.i (1,50 g; 1 eq.) en DMF (10 ml) se agregó

tribromofosfina (0,82 ml; 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml), y se agregó NaOH 6*N* (1,3 ml). El sólido se separó por filtración y se lavó completamente con agua. El sólido resultante se absorbió en EA y la solución se filtró a través de una almohadilla de sílice para obtener el compuesto deseado como un sólido beige claro (2,0 g; rendimiento cuantitativo).

5 RMN de ^1H (d6-DMSO) δ : 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,08 (m, 3H).

Ejemplo 2: 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-1,5-naftiridina:

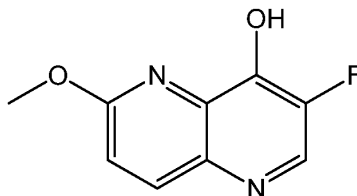
POCl₃ (1,6 g, 2 eq.) se agregó lentamente a una suspensión del intermedio 1.i (1 g, 5,2 mmol) en DMF (6 ml) a 5 °C. La suspensión se convirtió en una solución negra. Se elevó la temperatura hasta 25 °C y la solución se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se agregó a agua (25 ml) a 5 °C. Se agregó *i*PrOAc (25 ml) a la mezcla y el pH se ajustó a 7 con 2*N* NaOH (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó sobre MgSO₄ (5 g), se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida a 60 °C para producir el compuesto buscado como un sólido marrón (0,78 g, rendimiento 71 %).

10 HPLC (CL-EM: columna: Kinetex C₁₈, 50 mm x 2,1 mm x 2,6 μm , eluyente: MeCN (con 0,012 % TFA) / agua (con 0,08 % TFA), gradiente: 95 % MeCN durante 2,8 min, luego a 5 % MeCN en 3,0 min, flujo 1 ml/min, 220 nm): $t_R = 1,5$ min; $[\text{M} + 1]^+ = 213$; pureza: 97,6 % a/a.

15 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 8,71 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,18 (s, 3H).

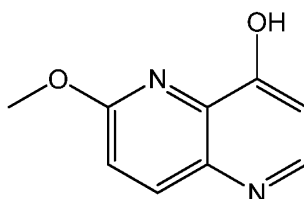
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación del compuesto de la fórmula I-2



I-2

5 comprendiendo dicho procedimiento la reacción del compuesto de la fórmula I-1



I-1

con gas flúor en presencia de ácido sulfúrico a una temperatura de 20 °C a 100 °C.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 60 % en peso.

10 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 95 % en peso.

4. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se realiza utilizando flúor que habrá de pasar a través de un filtro sinterizado.

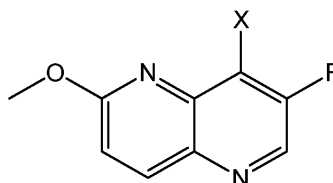
15 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el filtro sinterizado tiene un tamaño de poro que oscila entre 10 y 25 µm.

6. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el gas flúor usado se proporciona en forma de una mezcla gaseosa de flúor con un gas inerte o mezcla de gases inertes.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el gas flúor usado se proporciona en forma de una mezcla gaseosa de gas flúor con nitrógeno.

20 8. El procedimiento de la reivindicación 6 o 7, en el que la concentración del gas flúor en la mezcla gaseosa varía de 0,5 a 50 % en volumen en comparación con el volumen total de la mezcla gaseosa.

9. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I-3



I-3

en la que X es Br o Cl, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

25 a) realizar el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8; y
b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la etapa a) con tribromofosfina en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, o hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-2 obtenido en la etapa a) con tricloruro de fosforilo opcionalmente en un disolvente polar aprótico o una mezcla de

disolventes polares apróticos, obteniendo así el compuesto de la fórmula I-3.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la etapa a) se realiza a una temperatura de 65 °C a 90 °C usando ácido sulfúrico que tiene una concentración de al menos 95 % en peso.

5 11. El procedimiento de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto de fórmula I-2 obtenido en la etapa a) se hace reaccionar con tribromofosfina.

12. El procedimiento de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto de fórmula I-2 obtenido en la etapa a) se hace reaccionar con tricloruro de fosforilo.